

Der prognostische Stellenwert des Serummyoglobins bei kritisch kranken Patienten

Dissertation
zur Erlangung des akademischen Grades
„doctor medicinae“ (Dr. med.)

**vorgelegt dem Rat der medizinischen Fakultät
der Friedrich-Schiller-Universität Jena**

**von Manuela Kloß, geb. Wahl
geboren am 25.07.1977 in Suhl**

Gutachter:

1. Prof. Dr. Michael Bauer, Jena
2. Prof. Dr. Samir Sakka, Köln
3. Prof. Dr. Udo X. Kaisers, Leipzig

Tag der öffentlichen Verteidigung: 02. Dezember 2014

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	4
1. Zusammenfassung	6
2. Einleitung	8
2.1. Myoglobin	9
2.2. Akutes Nierenversagen (ANV) als Folge einer Myoglobinurie.....	10
2.3. Organdurchblutung und -funktion.....	11
2.3.1. Kreatinphosphokinase (CK).....	11
2.3.2. Kreatinin.....	12
2.3.3. Bilirubin	14
2.3.4. Laktat.....	14
2.3.5. Zentralvenöse Sauerstoffsättigung	15
2.4. APACHE II-Score.....	17
2.5. Nierenersatztherapie	20
3. Ziel der Studie	23
4. Patienten und Methoden.....	24
4.1. Patienten	24
4.2. Methoden und Datengewinnung	24
4.3. Statistische Auswertung	25
5. Ergebnisse	27
6. Diskussion	41
7. Schlussfolgerungen und Ausblick.....	52
8. Tabellenverzeichnis.....	54
9. Abbildungsverzeichnis	55
10. Literaturverzeichnis.....	56
11. Anhang	67

Abkürzungsverzeichnis

AaDO ₂	Alveolo-arterielle Sauerstoffdruckdifferenz
ADQI	Acute Dialysis Quality Initiative
ANV	Akutes Nierenversagen
AUC	Area Under the Curve
APACHE	Acute Physiology and Chronic Health Evaluation
APS	Acute Physiology Score
ASAT	Aspartat-Aminotransferase
BGA	Blutgasanalyse
CK	Kreatinphosphokinase
CK-MB	Kreatinphosphokinase Myokardtyp
CVVHD	Kontinuierliche veno-venöse Hämodialyse
EGDT	Early Goal-Directed Therapy
ESRD	End Stage Renal Disease
FiO ₂	Inspiratorischer Sauerstoffanteil
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
GOT	Glutamat-Oxalazetat-Transaminase
ICU	Intensive Care Unit
IHD	Intermittierende Hämodialyse
LDH	Laktatdehydrogenase
LOS	Length of stay (Intensivbehandlungsdauer)
MOV	Multiorganversagen
OSF	Organ System Failure
PaCO ₂	Arterieller Kohlendioxidpartialdruck
PaO ₂	Arterieller Sauerstoffpartialdruck
PDMS	Patienten-Daten-Management-System
RIFLE	Risk-Injury-Failure-Loss-ESRD
ROC	Receiver Operating Characteristic
SAB	Subarachnoidalblutung
SAPS	Simplified Acute Physiology Score
ScvO ₂	Zentralvenöse Sauerstoffsättigung
SHT	Schädel-Hirn-Trauma

SIRS	Systemic Inflammatory Response Syndrome
SSRI	Selective Serotonin Reuptake Inhibitor
SOFA	Sequential Organ Failure Assessment
ZVK	Zentraler Venenkatheter

1. Zusammenfassung

Um kritisch kranke Patienten bestmöglich intensivmedizinisch versorgen zu können und gleichzeitig dem wachsenden ökonomischem Druck gerecht zu werden, sind adäquate und zeitnahe Entscheidungen von besonderer Bedeutung. Es gilt, Patienten mit hohem Mortalitätsrisiko von denen mit unkompliziertem Verlauf zu unterscheiden, um frühestmöglich eine differenzierte Therapie einleiten zu können.

Der Erfassung von Organfunktionen in der Intensivmedizin kommt generell eine hohe Bedeutung zu. Da u.a. ein Nierenversagen mortalitätssteigernd ist, kommt der Verhinderung und der rechtzeitigen Erkennung eine entscheidende Rolle zu. Die Entstehung eines Nierenversagens kann bei kritisch Kranken z.B. durch ein erhöhtes Myoglobin bedingt sein.

Myoglobin dient als intrazellulärer Sauerstoffspeicher und ist ein in Herz- und Skelettmuskulatur vorkommendes Protein, welches bei entsprechender Schädigung ins Blut freigesetzt wird. Myoglobin unterliegt einer schnellen Freisetzungskinetik und ist 1-2 Stunden nach Schädigung der Muskulatur im Serum erhöht nachweisbar. Im Rahmen eines Ischämie-Reperfusionssyndromes kommt es zu vermehrt frei zirkulierendem Myoglobin im Serum in der Phase der Revaskularisation (Maximum 8-12 Stunden nach Reperfusion).

Bei kritisch Kranken hat das Myoglobin als rasch nachweisbarer Parameter daher einen relevanten Stellenwert. Myoglobin kann im Serum und Urin mittels Enzymimmunoassay oder Immunturbidimetrie nachgewiesen werden. Diese Nachweisverfahren sind heutzutage als Schnelltests auf Intensivtherapiestationen durchführbar.

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, anhand einer retrospektiven Datenanalyse zu untersuchen, ob und welcher Zusammenhang zwischen dem innerhalb von 24 Stunden nach Aufnahme auf eine operative Intensivstation ermittelten Serummyoglobin und dem Outcome kritisch Kranker besteht. Es sollte zudem untersucht werden, ob Patienten mit einer Nierenersatztherapie ein signifikant höheres Serummyoglobin aufwiesen als Patienten ohne Nierenersatztherapie.

Bei 581 Patienten der operativen Intensivtherapiestation der Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin der Friedrich-Schiller-Universität Jena wurde das innerhalb der ersten 24 Stunden nach Intensivstationsaufnahme ermittelte Serummyoglobin, getrennt für Überlebende und Nicht-Überlebende untersucht. Als weitere Parameter wurden Kreatinphosphokinase (CK), Kreatinin, Bilirubin, Laktat, zentralvenöse Sauerstoffsättigung, APACHE II-Score und die Verweildauer auf der Intensivtherapiestation erfasst.

Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied für das Serummyoglobin zwischen Nicht-Überleben und Überlebenden. Bei Nicht-Überlebenden war das Serummyoglobin im Vergleich signifikant höher. Ferner zeigte sich ein signifikant höheres Serummyoglobin bei Patienten, die eine Nierenersatztherapie erhielten. Patienten, die einer Nierenersatztherapie unterzogen wurden, wiesen ebenso wie die Nicht-Überlebenden nicht nur ein signifikant höheres Serummyoglobin auf, sondern hatten ein signifikant höheres Kreatinin, Laktat, Bilirubin, einen höheren APACHE II-Score und eine signifikant längere Intensivverweildauer. Bei den Nicht-Überlebenden und bei den Patienten, welche einer Nierenersatztherapie unterzogen wurden, war die Kreatinphosphokinase (CK) im Vergleich zur entsprechenden Vergleichsgruppe hingegen nicht signifikant unterschiedlich.

Es gibt bisher nur wenige Untersuchungen, die die Bedeutung des Serummyoglobins im Hinblick auf das Outcome untersucht haben. Fricke et al. konnte einen Zusammenhang zwischen erhöhtem Serummyoglobin ($>20000 \mu\text{g/l}$) bei klinisch noch stabilem Zustand und einer ungünstigen Prognose des Patienten feststellen (Fricke et al. 2002). Hofmann et al. konnte eine Korrelation zwischen erhöhtem Serummyoglobin und Sterbewahrscheinlichkeit nach kardiochirurgischen Eingriffen aufzeigen (Hofmann et al. 2007).

Neben dem retrospektiven Studiendesign ist an der vorliegenden Arbeit kritisch anzumerken, dass die Myoglobinerhöhung nicht speziell differenziert war und es keinen definierten Algorithmus zur Therapie der kritisch Kranken gab. Ein erhöhtes Serummyoglobin kann einerseits bei einer schon bestehenden Nierenfunktionsstörung (vor Aufnahme auf die Intensivtherapiestation) vorhanden sein, andererseits im Rahmen einer Schädigung von Skelettmuskulatur und Myokard mit nachfolgender Entstehung einer Crush-Niere zu einer Nierenfunktionsstörung führen. Es sind geeignete prospektive klinische Studien notwendig, um die in dieser Arbeit ermittelten Ergebnisse zu bestätigen.

2. Einleitung

In der Intensivmedizin sind ständig Neuerungen und Erweiterungen im Bereich der therapeutischen und diagnostischen Möglichkeiten im Zuge des technischen Fortschrittes zu verzeichnen. Nach wie vor steht die Erhöhung der Sicherheit des einzelnen Patienten im Vordergrund. Insbesondere bei kritisch kranken Patienten mit potentiell lebensgefährlichen Komplikationen und der Möglichkeit zur Durchführung differenzierter Diagnostik und Therapieoptimierung stehen Art und Umfang der individuellen Therapiesteuerung und die apparative Überwachung im Zentrum der Intensivtherapie.

Zunehmend rücken ökonomische Aspekte und personeller Aufwand bei einer bestmöglichen Behandlung kritisch kranker Patienten in den Vordergrund. Seit der Etablierung der Intensivmedizin werden Mediziner zunehmend vor die Aufgabe gestellt, Patienten mit einem unkomplizierten Verlauf von solchen mit einem besonders hohen Mortalitätsrisiko zu differenzieren und entsprechende Veränderungen in deren Therapiekonzepten vorzunehmen (Knaus et al. 1985).

Die Bezeichnung *kritisch kranker Patient* ist nicht exakt definiert. Sie bezeichnet Patienten, die sich im Zustand einer Multiorgandysfunktion, eines drohenden Multiorganversagens, einer Sepsis befinden oder das Risiko haben, in einen solchen Zustand zu gelangen, oder einer intensivmedizinischen Therapie bedürften und auf einer Intensivstation behandelt werden.

Das Multiorganversagen (MOV) gilt noch immer als eine Haupttodesursache auf operativen Intensivtherapiestationen in den westlichen Industrienationen und wird in der Literatur mit einer Mortalität von 50 -70 % angegeben (Pittet et al. 1995, Schoenberg et al. 1998).

Ursache für die Entstehung eines MOV bei chirurgischen Patienten, wie auch beim Polytrauma ist eine Gewebsverletzung, welche als Reaktion auf eine Verletzung entsteht und als lokal begrenzte Entzündungsreaktion primär einen protektiven Charakter hat. Wenn diese Entzündungsreaktion einen größeren Umfang erreicht oder das Immunsystem z.B. infolge Alter oder chronischer Erkrankungen in seiner Funktion gestört ist, kann sie auf andere Organsysteme übergreifen und sich zu einer systemischen Entzündungsreaktion entwickeln. Diese wird als *Systemic Inflammatory Response Syndrome* (SIRS) bezeichnet. Bei einem SIRS mit nachgewiesener infektiologischer Ursache spricht man von einer Sepsis. Diese kann je nach Ausprägung zu Organdysfunktion bis zu einem kompletten Verlust der Organfunktion bzw. MOV führen.

Es ist angebracht, die verschiedenen Einflussgrößen zum peri- und postoperativen Verlauf der Patienten schon während der Operation bzw. zu Beginn der stationären Aufnahme nach

Polytrauma, zu erfassen, da diese zu einer erhöhten postoperativen Morbidität und Mortalität führen können (Meakins 1990, Bilevicius et al. 2001). Dadurch würde sich die Möglichkeit bieten, kritisch kranke Patienten frühzeitig zu erkennen und adäquat zu behandeln.

Mit Hilfe von Scoring-Systemen (z.B. SOFA-Score, APACHE II-Score) können Patienten perioperativ bestimmten Risikogruppen zugeordnet werden und eine Prognoseabschätzung erfolgen. Anhand verschiedener Organfunktionsparameter ergeben sich Anhaltspunkte für die weitere Diagnostik und Therapie.

Im Rahmen dieser Arbeit wurde untersucht, inwieweit die Höhe des Serummyoglobins eine Prognose bezüglich des Überlebens beim kritisch kranken Patienten zulässt. Vergleichend wurden weitere Organfunktionsparameter in Zusammenhang mit der Intensivsterblichkeit gebracht.

2.1. Myoglobin

Myoglobin ist ein 17800 Dalton schweres sauerstoffbindendes Hämoprotein und besteht aus 153 Aminosäuren. Es ist ein zytoplasmatisches Protein und sein Anteil an der Gesamtproteinmenge der Muskulatur beträgt etwa 2 % (Sylvén et al. 1984). In geringer Konzentration kommt Myoglobin physiologisch im Serum und Urin vor. Die Konzentrationen im Serum und Plasma ist bei Männern normalerweise höher als bei Frauen und nehmen mit dem Alter in beiden Geschlechtern zu (Thomas 2008). Als Referenzbereich von Myoglobin im Serum bzw. Plasma gilt $< 70-110 \mu\text{g/l}$ (Thomas 2008), im Urin beträgt er bei Männern und Frauen $< 30 \mu\text{g/l}$.

Das im Serum nachweisbare Myoglobin kann entweder aus der Skelett- oder Herzmuskulatur freigesetzt werden. Nach ausgedehnter Muskelaktivität (z.B. Jogging, intensives Krafttraining) und nach Muskelverletzung (Holt und Moore 2001, Laurence 2000, Koz et al. 1992, Fricke et al. 2002) sowie im Rahmen eines akuten Myokardinfarktes kommt es zu einem Anstieg des Serummyoglobins (Stone et al. 1977). Die Plasmahalbwertszeit von Myoglobin beträgt 10 bis 20 min, da es rasch über die Nieren ausgeschieden wird (glomeruläre Filtration). Das Myoglobin im Serum steigt bei einem akuten Herzinfarkt nach ca. 1-2 Stunden an und erreicht sein Maximum nach ca. 4-6 Stunden. Bereits innerhalb von 12-24 Stunden sinkt es bei normaler Nierenfunktion wieder in den Normbereich ab (Abb. 1).

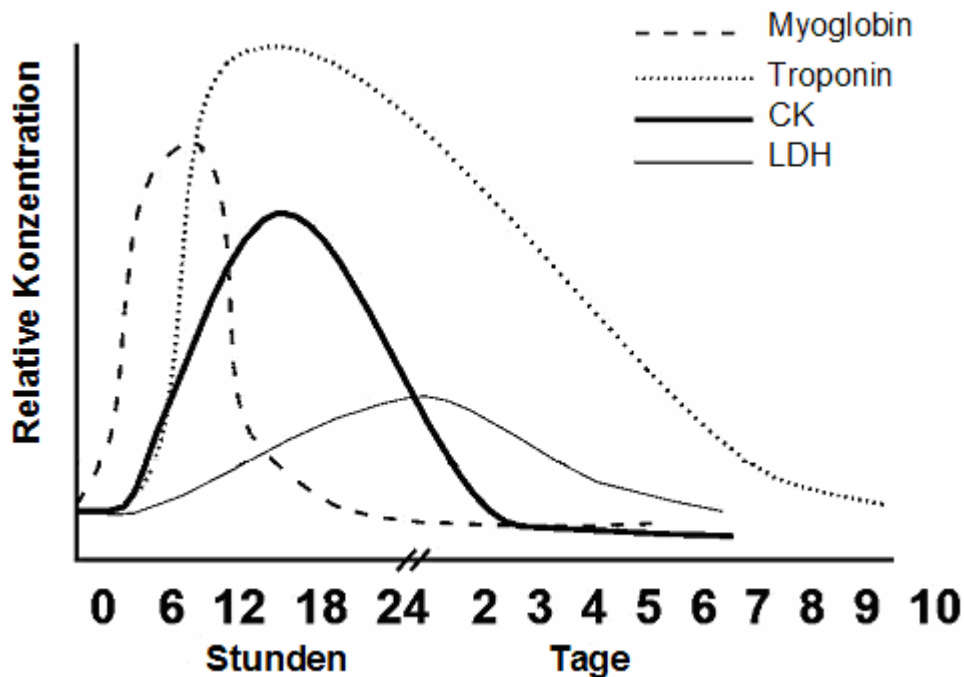


Abb. 1: Relative Serumkonzentration verschiedener Enzyme nach einem Myokardinfarkt (modifiziert nach Wu et al. 1999). CK=Kreatinphosphokinase, LDH=Laktatdehydrogenase

Die biochemische Funktion des Myoglobins ist bis heute nicht vollständig geklärt. Eine mögliche Erklärung für eine erhöhte Myoglobinkonzentration im Serum ist eine Überschreitung der renalen tubulären Kapazität. Es kommt dadurch zu einer Myoglobinurie (prärenale Proteinurie) und zu einer vermehrten Speicherung des reabsorbierten Proteins (Myoglobinniere) und letztlich zu einem Nierenversagen (Crush-Niere).

Myoglobin ist einer der frühesten Marker bei Thoraxschmerz im Rahmen eines akuten Koronarsyndroms (Romić et al. 2009, Svensson et al. 2004) zum Ausschluss eines akuten Myokardinfarktes (Cassin et al. 2000), einer akuten Lungenarterienembolie (Pruszczyk et al. 2003) und zum Nachweis eines Ischämie/Reperfusions-Syndroms nach Thrombolyse (Fricke et al. 2002, Iqbal et al. 2004).

2.2. Akutes Nierenversagen (ANV) als Folge einer Myoglobinurie

Prärenale Faktoren stellen die häufigste Ursache (70 %) des ANV dar, während das intrarenale Nierenversagen (25 %) und das postrenale Nierenversagen seltener auftreten (Brady und Singer 1995). Eine einheitliche Definition für das ANV, aus der sich Vorstellungen über seine spezifische Prävention, Therapie und Prognose ableiten ließen, gab es bis in jüngster Zeit nicht (Jaschinski und Lichtwarck-Aschoff 2009). Die Inzidenz des ANV auf Intensivtherapiestationen beträgt weltweit bis zu 30 % (Thadhani et al. 1996,

Uchino et al. 2005). In einer australischen Analyse wurde eine Zunahme der ANV-Inzidenz bei Aufnahme auf eine *Intensive Care Unit* (ICU) in den vergangenen 10 Jahren (von 4,6 % auf 6,9 %) festgestellt (Bingold et al. 2007). Eine Konsensusdefinition des ANV ist durch die Arbeit der *Acute Dialysis Quality Group* (ADQI) mit den RIFLE-Kriterien entstanden (Bellomo et al. 2004). Diese Klassifikation ermöglicht eine Gradeinteilung des ANV anhand einfacher Kriterien (Bingold et al. 2007). In 18 % der Fälle ist das ANV eine Traumafolge, 42 % stehen mit chirurgischen Interventionen in Zusammenhang, 14 % mit einer Sepsis, 11 % mit Nephrotoxinen und 14% mit verschiedenen medizinischen Ursachen (Schulte am Esch et al. 2000). Das klassische Bild des ANV ist gekennzeichnet durch einen akuten Anstieg des Kreatinins im Plasma ($> 2 \text{ mg/dl}$ pro Tag) und einer zwischen 1-30 Tage anhaltenden Oligo-Anurie (Diurese $< 400 \text{ ml/d}$) mit nachfolgender Zwangspolyurie. Diese Polyurie kann über Wochen anhalten. Besonders bei operierten, beatmeten und Traumapatienten hat das ANV mit protrahiertem Anstieg des Plasmakreatinins bzw. Poly- oder Normurie an Häufigkeit zugenommen (Schulte am Esch et al. 2000). Nach heutiger Ansicht ist die Pathogenese des ANV nicht auf einen einzelnen Faktor, sondern größtenteils auf ein Zusammenspiel mehrerer Faktoren zurückzuführen. So kann es infolge von Flüssigkeitsverlusten nach extern (z.B. posttraumatisch) oder intern (z.B. Ileus) zu einer verminderten renalen Durchblutung kommen. Weitere Ursachen für eine renale Hypoperfusion im Rahmen der Intensivtherapie stellen (gastrointestinale) Blutungen und ein Linksherzversagen dar. Die durch eine unzureichende Nierendurchblutung verursachte Oligo-Anurie ist Ausdruck einer intakten tubulären Nierenfunktion, d.h. zur Beseitigung der Hypovolämie bzw. zur Steigerung der Nierendurchblutung wird in den Nieren verstärkt Natrium und Wasser rückresorbiert (Schulte am Esch et al. 2000).

2.3. Organdurchblutung und -funktion

Um den Allgemeinzustand des kritisch kranken Patienten überwachen und beurteilen zu können, gibt es verschiedene Organdurchblutungs- und -funktionsparameter, welche Hinweise auf eine zugrunde liegende Schädigung geben können. Die in dieser Arbeit berücksichtigten Parameter wurden laborchemisch bzw. mittels Berechnung einzelner Parameter (APACHE II-Score) bestimmt.

2.3.1. Kreatinphosphokinase (CK)

Die Kreatinphosphokinase (CK) ist ein physiologisch ubiquitär vorkommendes Enzym, welches im Zytoplasma und in den Mitochondrien aller Zellen vorkommt. Beim Menschen ist

es in hoher Aktivität vor allem in der Skelettmuskulatur, in der Herzmuskulatur und im Gehirn vorhanden. In geringer Aktivität kommt es auch in der Plazenta, dem Uterus, im Gastrointestinaltrakt und Urogenitalsystem vor. Erhöhte CK-Aktivitäten im Serum findet man bei Herz- und Skelettmuskelerkrankungen, wie z.B. bei Muskeldystrophien, einer Myositis ($CK \geq 20000 \text{ U/l}$) oder einem Myokardinfarkt (CK bis 7500 U/l) (Thomas 2008). Die lösliche Form der CK wird aus den genetisch determinierten Untereinheiten CK-M (M=muscle) und CK-B (B=brain) gebildet. Daraus entstehen die drei dimeren Isoenzyme CK-MB (Myokardtyp), CK-MM (Muskeltyp) und CK-BB (Gehirntyp). Der CK-MB Anteil beträgt im Herzmuskel 20-40 %, in der Skelettmuskulatur hingegen nur 3 %. Die Serumhalbwertszeit beträgt 12 Stunden für die CK-MB, 17 Stunden für die CK-MM und 5 Stunden für die CK-BB. Die CK-MB hat ihre höchste Aktivität im Myokard. Obwohl sie nicht vollkommen kardiospezifisch ist, wird sie in Verbindung mit der Gesamt-CK neben den kardialen Troponinen unverändert als biochemischer Marker für einen akuten Herzinfarkt herangezogen (Neumeister et al. 2003). Der Referenzbereich der Gesamt-CK im Serum liegt für Männer bei $< 190 \text{ U/l}$ und bei Frauen $< 167 \text{ U/l}$ (Thomas 2008). Ein Anstieg der Gesamt-CK ist frühestens 4 Stunden, regelmäßig jedoch 4-12-Stunden, nach Eintritt eines Myokardinfarktes zu verzeichnen. Eine maximale Erhöhung ist nach etwa 24-48 Stunden zu erwarten.

Ein Anstieg der CK auf $> 6000 \text{ U/l}$ deutet auf eine Schädigung der Skelettmuskulatur hin. Noch höhere Werte zeigen sich bei Skelettmuskelerkrankungen, akuten Myositiden, Traumata, Muskeldystrophien und einer Rhabdomyolyse unterschiedlicher Genese. Erhöhungen der Aktivität der Serum-CK sind bei chronischen Myositiden, sekundären Myopathien z.B. bei Hyper- und Hypothyreose, Intoxikationen, Hypokaliämie, Sarkoidose und der multiplen Sklerose zu beobachten. Weiterhin zeigen sich geringe Aktivitätserhöhungen der Gesamt-CK im Serum von $< 1000 \text{ U/l}$ nach intramuskulären Injektionen und körperlichen Aktivitäten wie z.B. nach Jogging und intensivem Krafttraining.

2.3.2. Kreatinin

Kreatinin entsteht durch nicht-enzymatische Dehydrierung von muskulärem Kreatin (Thomas 2008), welches an Phosphorsäure gekoppelt ist und als energiereiche Verbindung (Kreatinphosphat) in der Muskulatur vorliegt. Bei normaler Nierenfunktion wird Kreatinin fast vollständig glomerulär filtriert und eignet sich als grober Marker der glomerulären Filtrationsleistung der Nieren. Die Referenzwerte für Serumkreatinin (kinetische Jaffé-Reaktion: Männer $0,66\text{-}1,10 \text{ mg/dl}$; Frauen $0,60\text{-}1,00 \text{ mg/dl}$) sind abhängig von Lebensalter, Geschlecht, Muskelmasse und der Bestimmungsmethode. Die intraindividuelle Variation des

Serumkreatinins ist bei gesunden Personen gering, die interindividuelle Variation groß, deshalb ist der Referenzbereich sehr weit (Thomas 2008). Gründe für die große interindividuelle Variation sind Unterschiede in der Muskelmasse, eine unterschiedliche Aufnahme von Fleisch, die verstärkte tubuläre Sekretion von Kreatinin (besonders bei Abnahme der glomerulären Filtrationsrate (GFR)), eine extrarenale Kreatininausscheidung (über den Gastrointestinaltrakt) und eine spontane Reduktion der Proteinaufnahme.

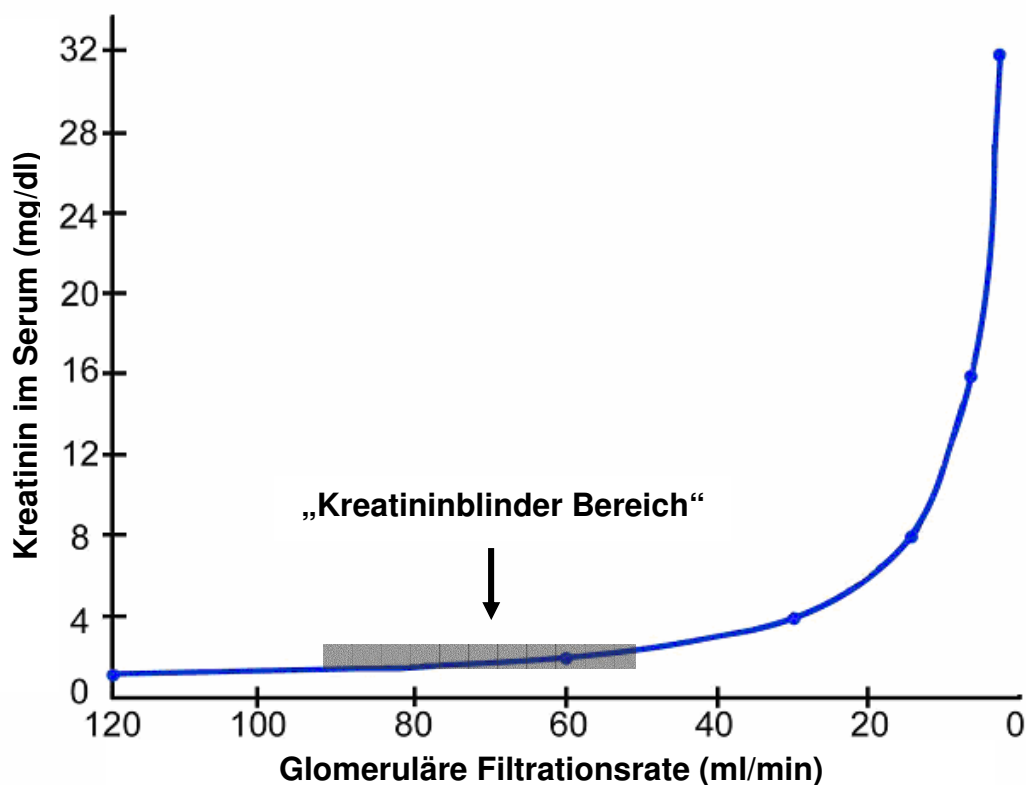


Abb. 2: Glomeruläre Filtrationsrate und „kreatininblinder“ Bereich

Eine normale Kreatininkonzentration im Serum schließt eine Nierenfunktionsstörung nicht aus. Ein Anstieg des Serumkreatinins ist erst bei einer Abnahme der GFR auf 60-40 ml/min zu verzeichnen. Eine Einschränkung der GFR bis in diesen Bereich geht nicht mit einem Anstieg des Serumkreatinins einher und wird deshalb als *kreatininblinder Bereich* bezeichnet. Ein erhöhtes Serumkreatinin beruht auf einer Verminderung der GFR und/oder einer verstärkten Reabsorption von Kreatinin. Bei einem akuten Nierenversagen kommt es zu einem raschen Anstieg des Serumkreatinins bis zu 2-3 mg/dl pro Tag (Thomas 2008). Hingegen erfolgt bei einer Niereninsuffizienz ein langsamer Anstieg. In der Klinik wird Kreatinin prä- und postoperativ, bei der Hämodialysebehandlung, akuten und chronischen

Nierenerkrankungen, Stoffwechselstörungen (z.B. Diabetes mellitus), Durchfall, Erbrechen als Verlaufs- und Nachsorgekontrolle von Patienten mit Nierenerkrankungen bestimmt.

2.3.3. Bilirubin

Bilirubin (Referenzwert bei Erwachsenen 0,1-1,2 mg/dl bzw. 2-21 $\mu\text{mol/l}$) (Thomas 2008) entsteht als Abbauprodukt des Häm. Das unkonjugierte Bilirubin, welches gering wasserlöslich ist, wird reversibel an Albumin gebunden. In der Leber erfolgt die Konjugation durch mikrosomale UDP-Glukuronyltransferase mit Glukuronsäure. Nach Sekretion des konjugierten Bilirubins über die Gallenwege in den Darm erfolgt dort der Umbau zu Sterkobilin. Urobilinogene werden teilweise von der Darmmukosa resorbiert und gelangen in den enterohepatischen Kreislauf (Leuwer et al. 2004). Ein geringer Teil des Urobilinogens, welcher in den großen Kreislauf gelangt, wird renal ausgeschieden. Störungen des Bilirubinabbaus oder eine vermehrte Entstehung führen zur Hyperbilirubinämie und Ikterus und können auf eine Organfunktionsstörung der Leber hinweisen. Ein Ikterus kann seiner Genese nach unterteilt werden in prähepatisch, intrahepatisch und posthepatisch. Beim prähepatischen Ikterus liegt ein vermehrtes Anfallen von Bilirubin vor. Häufigste Ursachen sind hämolytische Anämien, eine ineffektive Erythropoese und Infektionen, wie z.B. Malaria, Transfusionsreaktionen, Verbrennungen und die Resorption großer Hämatome. Die häufigsten Ursachen für einen intrahepatischen Ikterus sind infektiöse oder toxische Schädigungen des Leberparenchyms, wie z.B. akute und chronische Virushepatitiden, Lebermetastasen, parasitäre Lebererkrankungen, Medikamenten-bedingte parenchymatöse und cholestatische Leberschäden oder eine Mitbeteiligung der Leber bei anderen Grunderkrankungen. Ein mechanischer Verschluss der Gallenwege, z.B. durch ein Pankreaskopfkarzinom oder eine Steinokklusion, führt zum posthepatischen Ikterus.

2.3.4. Laktat

Laktat entsteht physiologisch als Stoffwechselendprodukt der anaeroben Glykolyse hauptsächlich in der Muskulatur, in Erythrozyten, im Gehirn und Nebennierenmark. Die Leber und in geringerem Umfang die Nieren verwerten Laktat für die Glukoneogenese. Bei Sauerstoffmangel deckt die Leber ihren Energiebedarf aus der anaeroben Glykolyse. Die Umwandlung von Pyruvat zu Laktat erfolgt durch das Enzym Laktatdehydrogenase (LDH) im Zytoplasma. Kommt es zur vermehrten Bildung von Laktat oder zu einer unzureichenden hepatischen Verstoffwechslung, folgt ein Anstieg von Laktat im Blut. Somit gilt das Serumlaktat als wichtiger Parameter zur Erkennung von Gewebehypoxien (z.B. beim

septischen Schock), zur Verlaufsbeurteilung und Prognose beim hypovolämen Schock, zur Ursachenabklärung bei metabolischer Azidose, insbesondere bei erhöhter Anionenlücke speziell bei komatösen Patienten.

Eine Laktatkonzentration von $< 16 \text{ mg/dl}$ ($1,8 \text{ mmol/l}$) im arteriellen Vollblut oder Plasma gilt bei Erwachsenen und Kindern als physiologisch. Im venösen Vollblut oder Plasma liegt der Normbereich bei $4,5\text{-}20 \text{ mg/dl}$ ($0,27\text{-}2,2 \text{ mmol/l}$) (Thomas 2008).

Eine Serumlaktatkonzentration von $> 5 \text{ mmol/l}$ in Verbindung mit einer metabolischen Azidose ($\text{pH} < 7,36$) nennt man Laktazidose. Bei der Laktazidose unterscheidet man zwei Formen. Bei einer Laktazidose Typ A liegt ein inadäquates Sauerstoffangebot, z.B. verminderte Organperfusion infolge Schock, vor. Eine Laktazidose Typ B kann bei adäquatem systemischem Sauerstoffangebot, jedoch bei bestimmten Erkrankungen (z.B. Diabetes mellitus) und infolge medikamentöser Therapie entstehen. Eine klinische Unterscheidung ist bei kritisch kranken Patienten oftmals schwierig (Stacpoole et al. 1994).

Das Serumlaktat ist bei Patienten mit septischem Schock ein geeigneter Prädiktor für die Entwicklung eines MOV. Nicht der initial gemessene Wert des Serumlaktates, sondern vielmehr das Ausmaß und die Dauer der Laktazidose sind von Bedeutung. Bakker et al. beschrieben, dass die Dauer der Laktazidose („lactime“) prädiktiv für Organdysfunktionen und Überleben der Patienten ist (Bakker et al. 1996).

Das Serumlaktat ist ein weit verbreiteter Parameter zur Bewertung eines anaeroben Stoffwechsels und dient u.a. als Instrument zur Erfassung einer mesenterialen Ischämie. Die Serumlaktatkonzentration gilt bei kritisch Kranken und bei Patienten mit Sepsis als verlässliche Größe zur Abschätzung der klinischen Prognose, d.h. Patienten mit einem niedrigen oder rasch abfallenden Serumlaktat haben ein besseres Outcome (Bakker et al. 1991). Auch bei chirurgischen Eingriffen, z.B. gefäßchirurgischen Operationen, zeigte sich, dass ein initialer Serumlaktatwert $< 5 \text{ mmol/l}$ prädiktiv für das Überleben ist (Kaplan und Kellum 2004).

2.3.5. Zentralvenöse Sauerstoffsättigung

Die zentralvenöse Sauerstoffsättigung (ScvO_2) spielt in der Intensivmedizin eine entscheidende Rolle zur Erkennung, Prävention und Therapie einer Gewebhypoxie. Die Bestimmung der ScvO_2 dient zur Abschätzung von Veränderungen in der Qualität der globalen Sauerstoffsättigung und ist somit ein wichtiger Indikator für eine adäquate Sauerstoffversorgung (Marx und Reinhart 2006, Goldmann et al. 1968). Die ScvO_2 wird in der Regel mit Hilfe eines zentralen Venenkatheters und Blutentnahme aus der V. cava

superior bestimmt. Ein gestörtes Gleichgewicht zwischen Sauerstoffangebot und Sauerstoffverbrauch mündet in einer globalen Gewebssauerstoffschuld und Schock (Beal und Cerra 1994). Im Rahmen der *Early Goal-Directed Therapy* (EGDT) gilt die zentralvenöse Sauerstoffsättigung neben anderen hämodynamischen Parametern (arterieller Mitteldruck, zentraler Venendruck) als ein Zielparameter der frühen Therapie zur initialen hämodynamischen Stabilisierung eines kritisch kranken Patienten.

In der prospektiven randomisierten Studie von Rivers et al. wurde zur Orientierung der Kreislauftherapie bei Patienten mit schwerer Sepsis bzw. septischem Schock die zentralvenöse Sauerstoffsättigung kontinuierlich gemessen. Durch Anhebung der ScvO₂ auf über 70% wurde eine Reduktion der Letalität im Vergleich zu einer Kontrollgruppe um 15 % gezeigt (Rivers et al. 2001). Dieses Ergebnis unterstreicht die Bedeutung der Messung und Therapie gemäß eines Algorithmus, der die zentralvenöse Sauerstoffsättigung beinhaltet. In den Empfehlungen der Surviving Sepsis Campaign wird als Ziel der EGDT bei Patienten mit Sepsis eine ScvO₂ von > 70% genannt (Dellinger et al. 2013). Dieser Wert sollte durch Volumengabe, die Verabreichung von Katecholaminen und Bluttransfusionen erzielt werden. Durch Scalea et al. konnte 1990 in einer Studie mit 26 Patienten gezeigt werden, dass die ScvO₂ auch bei Traumapatienten eine entscheidende Rolle spielt. In dieser Untersuchung lag bei 10 Patienten eine ScvO₂ von < 65 % vor. Im Gegensatz zu den Patienten mit einer ScvO₂ > 65% hatten diese Patienten schwerere Verletzungen, höhere Blutverluste und benötigten eine größere Anzahl von Bluttransfusionen (Scalea et al. 1990).

Auch bei Patienten mit großen chirurgischen Eingriffen hat die ScvO₂ eine prognostische Bedeutung. Ein Abfall der ScvO₂ (< 64,4%) geht mit einer höheren Rate postoperativer Komplikationen einher (Pearse et al. 2005). Eine europäische Multicenterstudie untersuchte den Zusammenhang zwischen perioperativer ScvO₂ und postoperativen Komplikationen bei Patienten mit Hochrisiko-Eingriffen. In dieser Studie zeigte sich, dass eine niedrige perioperative ScvO₂ mit einer erhöhten Rate an postoperativen Komplikationen verbunden ist. Die ScvO₂ sollte deshalb perioperativ zwischen 70 % und 75 % betragen. Eine ScvO₂ < 65 % sollte unbedingt vermieden werden (Collaborative Study Group on Perioperative ScvO₂ Monitoring 2006).

Die ScvO₂ korreliert mit dem Herzminutenvolumen, d.h. mit Abnahme des Herzzeitvolumens sinkt bei unverändertem Sauerstoffverbrauch die ScvO₂. Ein Abfall der ScvO₂ ist bei Patienten mit einer Herzinsuffizienz ein frühes Anzeichen einer kardialen Insuffizienz (Gore and Sloan 1984). Eine ScvO₂ von < 60 % deutet bei Patienten mit akut dekompenzierter Herzinsuffizienz auf das Vorliegen eines kardiogenen Schocks hin (Bloos und Reinhart 2004).

2.4. APACHE II-Score

Bei heutzutage zunehmendem ökonomischem und personellem Aufwand gilt es, die Arbeitsabläufe in der Intensivmedizin unter diesen Aspekten zu optimieren, und die bestmögliche Versorgung von kritisch kranken Patienten zu garantieren. Ein Hilfsmittel, das in beiden Bereichen zu einer Verbesserung führen kann, ist der Einsatz von Scoring-Systemen (Castella et al. 1995).

Scoring-Systeme erlauben keine individuelle Prognosevorhersage, vielmehr sollen sie im Sinne der Entscheidungsfindung unterstützend zur frühzeitigen Identifizierung gefährdeter Patienten dienen. Seit einigen Jahren werden Scoring-Systeme auch in zunehmendem Umfang für Budgetplanung und zur Berechnung des personellen Aufwandes auf Intensivtherapiestationen herangezogen.

Durch William A. Knaus wurde 1978 der *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation Score* am George Washington University Hospital entwickelt und als erster intensivmedizinisch relevanter Score als APACHE I-Score 1981 eingesetzt (Knaus et al. 1981). Nach einigen Jahren der Anwendung und wissenschaftlicher Evaluation, in der sich zeigte, dass sich aufgrund einer hohen Komplexität des Scores, der Einsatz in der Praxis als umständlich erwies, entstand im Jahre 1985 der APACHE II-Score. Im Jahre 1991 folgte die nächste Version, der APACHE III-Score (Knaus et al. 1985). Die Vorhersagegenauigkeit zur Abschätzung der Prognose betrug 95 %.

In einer deutschen Studie aus dem Jahre 2001 ergab sich, dass der APACHE II-Score eine genauere Vorhersage der Überlebenswahrscheinlichkeit als der APACHE III-Score liefert (Markgraf et al. 2001). Die Version APACHE II-Score ist zurzeit am weitesten verbreitet und wird vielfach als *Goldstandard* betrachtet.

Der APACHE II-Score basiert auf verschiedenen, in der Intensivmedizin relativ einfach zu erhebenden Daten. Er ist einer der klassischen so genannten Risiko-Scores, deren Ziel es ist, die Wahrscheinlichkeit eines letztlich negativen Ereignisses einzuschätzen, z.B. die Intensivsterblichkeit.

Der APACHE II-Score ist ein Maß für die Schwere der Erkrankung und beinhaltet eine Klassifizierung von Patientengruppen auf der Basis von Verletzungs- bzw. Krankheitsgrad. Insgesamt setzt sich der APACHE II-Score aus drei verschiedenen Anteilen zusammen:

- Acute Physiology Score (APS), welcher die physiologischen Parameter beschreibt
- Altersbezogener Score (Age Points)
- Chronic Health Points, zur Erfassung chronischer Krankheiten

Im altersbezogenen Score (Tab. 1) werden zwischen 0 und 6 Punkte zugeteilt.

Tab. 1: Altersbewertung (Age points) im APACHE II-Score (Knaus et al. 1985)

Alter [Jahre]	Punktzahl
≤ 44	0
45-54	2
55-64	3
65-74	5
> 75	6

Der physiologische Score ist gekennzeichnet durch eine Gewichtung der Differenz physiologischer Kenngrößen von der Norm und bildet den Schwerpunkt des APACHE-Scores (Tab. 2). Für die Bewertung werden die entsprechenden Werte über einen Zeitraum der ersten 24 Stunden nach Aufnahme auf eine Intensivstation herangezogen.

Das Ausmaß einer Abweichung vom Normbereich stellt den bestimmenden Faktor für die Prognose dar. Es werden die Punkte der einzelnen Parameter addiert, um den Gesamtscore zu ermitteln. Insgesamt werden den zwölf Einzelparametern Punktzahlen zwischen 0 und 4 zugeordnet.

Für die Berechnung des *Acute Physiology Scores* gehen jeweils die am weitesten von der Norm abweichenden Werte der einzelnen Items bei der Punktvergabe in die Beurteilung ein, da diese den meist unphysiologischen Zustand beschreiben. Liegen Werte im Normbereich vor, wird den jeweiligen Parametern ein Punktwert von 0 zugeteilt.

Tab. 2: Acute Physiology Score (APS) des APACHE II-Scores

Physiologische Variable	+4	+3	+2	+1	0	+1	+2	+3	+4
Körperkerntemperatur, rektal [°C]	≥41,0	39,0-40,9		38,5-38,9	36,0-38,4	34,0-35,9	32,0-33,9	30,0-31,9	≤29,9
Mittlerer arterieller Blutdruck [mmHg]	≥160	130-159	110-129		70-109		50-69		≤49
Herzfrequenz [min ⁻¹]	≥180	140-179	110-139		70-109		50-69	40-54	≤39
Atemfrequenz (spontan oder maschinell) [min ⁻¹]	≥50	35-49		25-34	12-24	10-11	6-9		≤5
Oxygenierung *: AaDO ₂ [mmHg] oder PaO ₂ [mmHg]	≥500	350-499	200-349		<200 >70	61-70		55-60	<55
Arterieller pH-Wert	≥7,70	7,60-7,69		7,50-7,59	7,33-7,49		7,25-7,32	7,15-7,24	<7,15
Natrium im Serum [mmol/l]	≥180	160-179	155-159	150-154	130-149		120-129	111-119	≤110
Kalium im Serum [mmol/l]	≥7,0	6,0-6,9		5,5-5,9	3,5-5,4	3,0-3,4	2,5-2,9		<2,5
Kreatinin im Serum [mg/100ml]**	≥3,5	2-3,4	1,5-1,9		0,6-1,4		<0,6		
Hämatokrit [%]	≥60		50-59,9	46,0-49,9	30,0-45,9		20,0-29,9		<20
Leukozytenzahl [Gpt/l]	≥40		20,0-39,9	15,0-19,0	3,0-14,9		1,0-2,9		<1,0
Hydrogenkarbonat im Serum (wenn keine Blutgasanalyse vorhanden ist)	≥52,0	41,0-51,9		32,0-40,9	22,0-31,9		18,0-21,9	15,0-17,9	<15
Glasgow Coma Scale (GCS)	Punktzahl = 15 minus aktueller GCS								
Summe des APS									

AaDO₂=alveolo-arterielle Sauerstoffdruckdifferenz; PaO₂=arterieller Sauerstoffpartialdruck; GCS=Glasgow Coma Scale

* Bei einer FiO₂ ≥ 0,5 wird die alveolo-arterielle Sauerstoffdifferenz AaDO₂ berücksichtigt. Sie berechnet sich aus AaDO₂ (mmHg)=pAO₂ - PaO₂ (alveolärer Sauerstoffpartialdruck - arterieller Sauerstoffpartialdruck) oder wird vom BGA-Gerät zur Verfügung gestellt. Bei einer FiO₂ < 0,5 wird der arterielle Sauerstoffpartialdruck (PaO₂ mmHg) berücksichtigt.

** Verdopplung der Punktzahl bei akutem Nierenversagen.

Es wird unter Berücksichtigung des Grundes für die Intensivaufnahme eine zusätzliche Punktvorgabe vorgenommen (nicht-operativ chronisch krank, Not-Operation oder elektiv postoperative Patienten), welche als *Chronic Health Points* (Tab. 3) hinzuaddiert werden.

Tab. 3: *Chronic Health Points* des APACHE II-Scores

Operativer Status	Gesundheitsstatus	Punkte
Nicht operiert	Vorgeschichte mit schwerer Organinsuffizienz <i>oder</i> Immunschwäche	+5
	keine Vorgeschichte mit schwerer Organinsuffizienz <i>und</i> Immunkompetenz	+0
postoperativer Patient nach Notfall-OP	Vorgeschichte mit schwerer Organinsuffizienz <i>oder</i> Immunschwäche	+5
	keine Vorgeschichte mit schwerer Organinsuffizienz <i>und</i> Immunkompetenz	+0
postoperativer Patient nach Wahleingriff	Vorgeschichte mit schwerer Organinsuffizienz <i>oder</i> Immunschwäche	+2
	keine Vorgeschichte mit schwerer Organinsuffizienz <i>und</i> Immunkompetenz	+0

Knaus et al. konnten einerseits zeigen, dass die Mortalität stark von der Grunderkrankung abhängt, andererseits, dass die erreichten Punktwerte im Acute Physiology Score mit der Mortalität korrelieren (Tab. 4). Das Mortalitätsrisiko ist umso höher, je höher die erreichte Punktzahl ist. Im APACHE II-Score resultiert letztendlich eine Gesamtpunktzahl zwischen 0 und maximal 71.

Tab.4: Mortalitätsrate [%] gemäß APACHE II-Score (Knaus et al.)

Punktzahl	Nicht-operativ	Operativ
0-4	4	1
5-9	6	3
10-14	12	6
15-19	22	11
20-24	40	29
25-29	51	37
30-34	71	71
≥35	82	87

2.5. Nierenersatztherapie

Eine Nierenersatztherapie ist laut der Deutschen Interdisziplinären Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin dann indiziert, wenn ein akutes Nierenversagen (ANV) mit einer Oligurie/Anurie unter 0,5 ml/kg KG pro Stunde und einem Serumharnstoff > 150-200 mg/dl vorliegt und es zu einem Anstieg des Kreatinins von > 0,5-2 mg/dl pro Tag kommt.

Bis 1977 konnten Patienten mit einer gestörten Nierenfunktion nur durch eine konventionelle Hämo- oder Peritonealdialyse behandelt werden. In den 80er Jahren erfuhr die Therapie des ANV einen Wechsel von der intermittierenden Hämodialyse (IHD) hin zu kontinuierlichen Nierenersatzverfahren. Das akute Nierenversagen ist eine häufige Komplikation in der Intensivmedizin, die Inzidenz des ANV ist steigend und die Letalität unverändert hoch. In

Europa haben sich zur Therapie des ANV kontinuierliche Ersatzverfahren mit einem Behandlungsanteil von 80 % durchgesetzt (Bingold et al. 2007). Ein Vorteil der kontinuierlichen Nierenersatztherapie im Vergleich zu der klassischen (intermittierenden Hämodialyse) liegt in einer größeren Kreislaufstabilität und besseren Volumensteuerung. Das gilt besonders für Patienten mit einem Multiorganversagen (Bingold et al. 2007).

Da es bei einem erhöhten Serummyoglobin mit Myoglobinurie durch vermehrte Reabsorption im proximalen Tubulus zu einem akuten Nierenversagen kommen kann, erscheint die Durchführung einer frühzeitigen Nierenersatztherapie sinnvoll. Elahi et al. konnten aufzeigen, dass der frühe Einsatz einer Nierenersatztherapie nach kardiochirurgischen Operationen bei Patienten mit einem akuten Nierenversagen mit einem besseren Outcome verbunden ist (Elahi et al. 2004).

Die Mehrzahl der Patienten mit einer Sepsis entwickelt im Verlauf ein ANV, welches pathophysiologisch mit einer Hypoperfusion als auch einer Hyperperfusion der Niere verbunden sein kann. Ein ANV durch Okklusion der renalen Gefäße bzw. durch Toxineinwirkung ist relativ selten. Zum Studium der Pathophysiologie liegen tierexperimentelle Modelle vor, bei denen das ANV durch eine Okklusion der Nierenarterien verursacht oder durch Toxineinwirkung ausgelöst wird (Bellomo et al. 2004 und Langenberg et al. 2006).

Es gibt verschiedene Therapiekonzepte, welche im Bezug auf den optimalen Zeitpunkt für den Beginn einer Therapie bei einsetzendem ANV angewendet werden. „Evidence“-basierte Richtlinien zur Behandlung eines ANV mit extrakorporalen Nierenersatzverfahren sind bis heute aus Mangel an entsprechenden randomisierten kontrollierten Studien nicht verfügbar (Bingold et al. 2007). Laut Literatur (Bingold et al 2007, Elahi et a. 2004 und Gettings et al. 1999) ist der Beginn einer Nierenersatztherapie bei kritisch Kranken dann zu empfehlen, wenn eine Hyperkaliämie bzw. eine nicht korrigierbare Azidose vorliegt. Trotz, wie bereits erwähnt, anders lautender Definitionskriterien eines ANV durch die Deutsche Interdisziplinäre Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin, zeigten in den oben genannten Studien, die Patienten, bei welchen frühzeitig eine Nierenersatztherapie durchgeführt wurde, ein besseres Outcome. Dies galt insbesondere für traumatologische und herzchirurgische Patienten, bei denen eine Nierenersatztherapie bei einer Serumharnstoffkonzentration < 21,6 mmol/l (130 mg/dl) durchgeführt wurde (Elahi et al. 2004 und Gettings et al. 1999). Häufig entwickelt sich eine Niereninsuffizienz jedoch schrittweise, so dass man unter Einsatz von Schleifendiuretika eine Restdiurese aufrechterhalten kann. Bei diesen Patienten ist der optimale Zeitpunkt für den Beginn einer Nierenersatztherapie unklar. Ronco et al.

untersuchten die (entsprechende) Dosis einer kontinuierlichen veno-venöse Hämodialyse (CVVHD), die Patienten mit einem ANV benötigen. Diese Autoren zeigten, dass die initiale Harnstoffkonzentration bei den Überlebenden mit ca. 18,3 mmol/l bzw. 110 mg/dl niedriger als bei den Nicht-Überlebenden war (Ronco et al. 2000). Es sollte mit einem Nierenersatzverfahren begonnen werden, wenn es zu einem progredienten Anstieg der Harnstoffkonzentration im Serum über 16,7-23,3 mmol/l (100-140 mg/dl) gekommen ist (Böhler et al. 1998).

Durch eine Nierenersatztherapie kommt es bei Vorliegen einer Hyperhydratation zu einer günstigen Beeinflussung der respiratorischen Insuffizienz und zu einer erleichterten Entwöhnung vom Respirator durch Beseitigung der Ödeme. Weiterhin ist es durch diese Therapieform möglich, hochkalorische parenterale und enterale Ernährung sowie Blutprodukte ohne Gefahr der nachfolgenden Hypervolämie und Hyperkaliämie zu verabreichen.

3. Ziel der Studie

Das Ziel dieser retrospektiven Analyse war, zu untersuchen, ob es einen Zusammenhang zwischen der Höhe des Serummyoglobins und dem Outcome von Patienten in der operativen Intensivmedizin gibt. Ein weiterer Aspekt der Untersuchung war der Vergleich verschiedener Parameter der Organfunktion und -oxygenierung, wie z.B. Kreatinin, Kreatinphosphokinase, Bilirubin, Laktat im Serum, APACHE II- Score und der zentralvenösen Sauerstoffsättigung in Bezug auf das Outcome. Zusätzlich wurde untersucht, ob sich das Serummyoglobin von Patienten mit durchgeführter Nierenersatztherapie von denen ohne entsprechende Therapie in Abhängigkeit vom Outcome unterschied.

4. Patienten und Methoden

4.1. Patienten

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurden Daten von insgesamt 2864 Patienten, die im Zeitraum von April 1998 – Mai 2002 auf der operativen Intensivtherapiestation der Klinik für Anästhesiologie und Intensivtherapie der Friedrich-Schiller-Universität Jena behandelt wurden, herangezogen. Die Daten wurden aus dem elektronischen Patienten-Daten-Management-System (PDMS) Computer Organized Patient Report Assistant (COPRA[®], COPRA System GmbH, Leipzig) ausgelesen.

Für die Auswertung wurden 2276 Patienten identifiziert, bei denen innerhalb der ersten 24 Stunden nach Aufnahme auf die Intensivstation ein Serummyoglobinwert erhoben wurde. Bei Vorliegen mehrerer Myoglobinwerte innerhalb von 24 Stunden pro Patient wurde ausschließlich der maximale Wert berücksichtigt.

Um vergleichend weitere Parameter wie Kreatinin, CK, Bilirubin, Laktat, zentralvenöse Sauerstoffsättigung und den APACHE II-Score berücksichtigen zu können, reduzierte sich die Anzahl auf 581 Patienten (184 Frauen, 397 Männer). Diese stellten die Basis für die folgenden statistischen Auswertungen dar. Die Zuordnung der Patienten zu Diagnosegruppen erfolgte retrospektiv unter Zuhilfenahme des PDMS COPRA[®]. Die Patientendokumentation auf der Intensivstation und die Dokumentation des Pflegepersonals wurden anhand von bettseitig installierten Computern durchgeführt. Für die automatische Messwertübernahme waren die verschiedenen medizinischen Geräte (Monitoring, Infusionen, Beatmung) mit diesen Computern verbunden, so dass eine exakte Datenübernahme erfolgen konnte.

Die Aufnahmekriterien der 581 Patienten waren herzchirurgische Eingriffe (n= 373), sonstige Diagnosen (postoperative Komplikationen, Tumorerkrankungen mit Komplikationen) (n= 69), gefäßchirurgische Interventionen (n= 63), Polytraumata (n= 36), Erkrankungen des ZNS, wie Schädel-Hirn-Trauma, Subarachnoidalblutung, Subduralhämatom, arterio-venöse Malformation und deren Komplikationen (n= 21) und Sepsis (n= 19).

4.2. Methoden und Datengewinnung

Der APACHE II-Score wurde für den Zeitraum der ersten 24 Stunden nach Aufnahme auf der Intensivtherapiestation ermittelt. Die Bestimmung von Körperkerntemperatur, mittlerem arteriellen Blutdruck, Herzfrequenz, Atemfrequenz, Oxygenierung, arteriellem pH, Serumnatrium, Serumkalium, Serumkreatinin, Hämatokrit, Serumhydrogenkarbonat und

Leukozytenzahl für die Berechnung des APACHE II-Scores erfolgte ebenso wie die Bestimmung von Serummyoglobin, Laktat und Bilirubin im Serum im Rahmen des täglichen morgendlichen Routinelabors.

Das Serummyoglobin wurde im Labor des Institutes für Klinische Chemie der Friedrich-Schiller-Universität Jena mittels Immunoassay (Beckman Coulter, Krefeld, Germany) bestimmt.

4.3. Statistische Auswertung

Aus dem PDMS wurden die Daten in ein Microsoft Access[®] Datenbankformat exportiert. Die Weiterverarbeitung und Auswertung der Daten erfolgte mit Microsoft Access 2000[®], Microsoft Excel 2000[®] und dem Statistikprogramm MedCalc[®] für Windows Version 8.1.1 (Mariakerke, Belgien).

Die deskriptive Darstellung der einzelnen Organfunktionsvariablen in den Subgruppen (Überlebende versus Nicht-Überlebende bzw. Nierenersatztherapie versus keine Nierenersatztherapie) erfolgte als Boxplot und der statistische Vergleich mittels des Wilcoxon Tests. Der nichtparametrische Mann-Whitney-U-Test (Programm SPSS[®] für Windows, Version 12.0, Chicago, IL, USA) diente zum Vergleich zwischen den Subgruppen. Die Darstellung der Boxplots erfolgte mit dem Programm Microcal Origin[®] für Windows (Version 6.0).

Um die prognostische Aussagekraft jedes einzelnen Parameters zu beschreiben, wurde eine Receiver Operating Characteristic (ROC) benutzt. Die ROC-Statistik ermöglicht den statistischen Vergleich und die graphische Darstellung zwischen der richtig-positiven und der falsch-positiven Rate eines diagnostischen Tests für die verschiedenen Messwerte. ROC-Kurven beschreiben gleichzeitig die Sensitivität und die Spezifität eines Tests in Bezug auf ein unabhängiges Merkmal (Klein 2005). Entlang der y-Achse wird die Spezifität und auf der x-Achse die Sensitivität angegeben. Es gilt, dass ein Test dann Trennschärfe aufweist, wenn sich die Kurve signifikant von der Diagonalen unterscheidet, deshalb stellt der Trennwert einen charakteristischen Punkt der ROC-Kurve dar. Ein Test ist umso genauer, je enger eine ROC-Kurve dem linken oberen Rand der Fläche folgt und umso ungenauer, je näher die Kurve an der 45°-Diagonalen der ROC-Fläche liegt. Als Maß der Genauigkeit (Güte) dient die Fläche unter der Kurve (engl. area under the curve, AUC), d.h. je größer die umschriebene Fläche ist, desto größer ist die Genauigkeit des Tests (Klein 2005). Die Fläche kann Werte zwischen 0 und 1 annehmen, wobei ein höherer Wert die bessere Güte anzeigt. Der sog. Trennwert einer ROC-Kurve stellt den Unterschied zwischen zwei möglichen

Testergebnissen (positiv bzw. negativ) verbunden mit einem minimalen Anteil falsch-negativer bzw. falsch-positiver Ergebnisse dar. Die ROC-Statistik wird benutzt, um die Sensitivität und Spezifität eines Testes in Bezug auf eine bestimmte Variable zu validieren.

In der vorliegenden Arbeit wurden ROC-Kurven für Myoglobin, Kreatinin, CK, APACHE II-Score, Bilirubin, Laktat und die zentralvenöse Sauerstoffsättigung zur Bewertung ihrer prognostischen Aussagekraft erstellt. Für die Berechnung und den Vergleich der AUC verschiedener ROC-Kurven wurde die Software MedCalc[®] verwendet. Alle Daten sind als Mittelwert \pm Standardabweichung (Median; Wertebereich) angegeben. Ein $p < 0,05$ wurde als statistisch signifikant betrachtet.

5. Ergebnisse

In der Gesamtpopulation der 581 Patienten (524 Überlebende, 57 Nicht-Überlebende) betrug das Durchschnittsalter $63,5 \pm 15,0$ (Median 66,6) Jahre. Der jüngste Patient war 9, der älteste 97 Jahre alt. Die durchschnittliche Intensivtherapiedauer betrug $6,9 \pm 9,8$ (Median 3; Wertebereich 0,5-62,1) Tage. Das Serummyoglobin betrug $2374,19 \pm 11240,20$ (Median 394; Wertebereich 14,6-175090) $\mu\text{g/l}$, die Kreatinphosphokinase $484,2 \pm 17,89$ (Median 204; Wertebereich 3-14400) U/l, das Serumkreatinin $146,3 \pm 112,9$ (Median 111; Wertebereich 47-937) $\mu\text{mol/l}$, das Bilirubin $19,87 \pm 10,78$ (Median 16,7; Wertebereich 5,4-85) $\mu\text{mol/l}$, das Laktat $4,3 \pm 3,8$ (Median 2,8; Wertebereich 0,6-37) mmol/l , die zentralvenöse Sauerstoffsättigung (ScvO_2) $75,7 \pm 7,7$ (Median 75,7; Wertebereich 31-98,3) %. Der APACHE II-Score in der Gesamtpopulation betrug 20 ± 7 (Median 20; Wertebereich 6-50). Von den 581 Patienten erhielten 66 (11,4 %) Patienten eine Nierenersatztherapie. In beiden Subgruppen war der prozentuale Anteil männlicher Patienten höher (Überlebende 69,1 % vs. Nicht-Überlebende 61,4 %) als der weiblicher Patienten (30,9 % vs. 38,6 %). Die Überlebenden waren im Durchschnitt ca. 3,4 Jahre jünger als die Nicht-Überlebenden (Tab. 6). Die demographischen Daten beider Subgruppen (Überlebende vs. Nicht-Überlebende) sind in Tab. 5 zusammengefasst.

Tab. 5: Demographische Daten: Nicht-Überlebende vs. Überlebende

	Nicht-Überlebende (n=57)	Überlebende (n=524)	p=
Weiblich/männlich, n	22/35	162/362	
Alter [Jahre]	$66,6 \pm 17,3$ (70,3; 16,6-97,4)	$63,2 \pm 14,8$ (66,4; 8,7-93,9)	0,04
LOS [Tage]	$11,0 \pm 15,1$ (4,9; 0,7-62,1)	$6,5 \pm 8,9$ (3,1; 0,5-56,9)	0,01
Polytrauma (n=)	4	32	
Herzchirurgie (n=)	29	344	
Sepsis (n=)	6	13	
Gefäßchirurgie (n=)	7	56	
SHT, SAB (n=)	4	17	
Andere (n=)	7	62	

Angaben als Mittelwert \pm Standardabweichung (Median; Wertebereich).
 LOS= engl. length of ICU stay, SHT=Schädel-Hirn-Trauma, SAB=Subarachnoidalblutung.
Signifikant $p < 0,05$ (Mann-Whitney-U-Test)

Die Dauer des Intensivstationsaufenthaltes in der Gruppe der Nicht-Überlebenden war signifikant länger ($11,0 \pm 15,1$; Median 4,9 Tage) als in der Gruppe der Überlebenden ($6,5 \pm 8,9$; Median 3,1 Tage). Das Alter der Nicht-Überlebenden war signifikant höher ($66,6 \pm 17,3$; Median 70,3 Jahre) als in der Vergleichsgruppe ($63,2 \pm 14,8$; Median 66,4 Jahre).

Die Ergebnisse für Organfunktionsvariablen, Nierenersatztherapie und der APACHE II-Score für die Subgruppen Nicht-Überlebende vs. Überlebende sind in der Tab. 6 zusammengefasst. Das Serummyoglobin war signifikant höher in der Gruppe der Nicht-Überlebenden (12693,7±33198,2; Median 1539 vs. 1251,6±3038,7; Median 358,5 µg/l). Der höchste Wert des Serummyoglobins fand sich bei einem männlichen Nicht-Überlebenden und betrug 175090 µg/l.

Das Serumkreatinin war signifikant höher bei den Nicht-Überlebenden (195,4±94,4; Median 179 vs. 140,9±113,5; Median 109 µmol/l). Ebenso bestand ein signifikanter Unterschied für Bilirubin und Laktat zwischen den beiden Patientengruppen (jeweils $p < 0,001$).

Von den 524 überlebenden Patienten erhielten 36 (6,9 %) eine Nierenersatztherapie und 488 Patienten nicht. Dreißig Patienten (52,6 %) der 57 Nicht-Überlebenden erhielten eine Nierenersatztherapie.

Tab. 6: Organfunktionsvariablen, APACHE II-Score, Nierenersatztherapie: Nicht-Überlebende vs. Überlebende

	Nicht-Überlebende (n=57)	Überlebende (n=524)	p=
Myoglobin [µg/l]	12693,7±33198,2 (1539; 147-175090)	1251,6±3038,7 (358,5; 14,6- 29761)	< 0,001
APACHE II-Score	28,8±7,7 (29; 14-50)	19,9±6,8 (19; 6-41)	< 0,001
CK [U/l]	1104±2160 (282; 9- 14400)	414±408 (204; 3-13080)	0,07
Kreatinin [µmol/l]	195,4±94,4 (179; 70-477)	140,9± 13,5 (109; 47-937)	< 0,001
Bilirubin [µmol/l]	26,8±11,2 (24,3; 10,2- 60,2)	19,1±10,5 (16,1; 5,4-85)	< 0,001
Laktat [mmol/l]	8,3±6,3 (7; 1,2-37)	3,8±3,2 (2,7; 0,6-22)	< 0,001
ScvO ₂ [%]	74,7±9,7 (76,4; 31,0- 95,2)	75,8±7,5 (75,6; 42,5-98,3)	0,98
Nierenersatztherapie, n	30/57 (52,6 %)	36/524 (6,9 %)	

Angaben als Mittelwert±Standardabweichung (Median; Wertebereich). APACHE II =Acute Physiology and Chronic Health Evaluation, CK=Kreatinphosphokinase, ScvO₂=zentralvenöse Sauerstoffsättigung. **Signifikant $p < 0,05$ (Mann-Whitney-U-Test)**

Es zeigte sich in der Gruppe der Nicht-Überlebenden eine tendenziell höhere Serum-CK als in der Vergleichsgruppe ($p = 0,07$). Die zentralvenöse Sauerstoffsättigung war in den beiden Subpopulationen vergleichbar.

Das Myoglobin war in der Gruppe der Nicht-Überlebenden signifikant höher als in der Gruppe der Überlebenden ($12693,7 \pm 33198,2$; Median 1539 vs. $1251,6 \pm 3038,7$; Median 358,5 $\mu\text{g/l}$) ($p < 0,001$) (Abb. 3). Der Wertebereich betrug 147-175090 $\mu\text{g/l}$ bei den Nicht-Überlebenden und 14,6-29761 $\mu\text{g/l}$ bei den Überlebenden. Mit Hilfe der ROC-Statistik wurde eine AUC von 0,757 berechnet (Trennwert 481 $\mu\text{g/l}$) (Abb. 4).

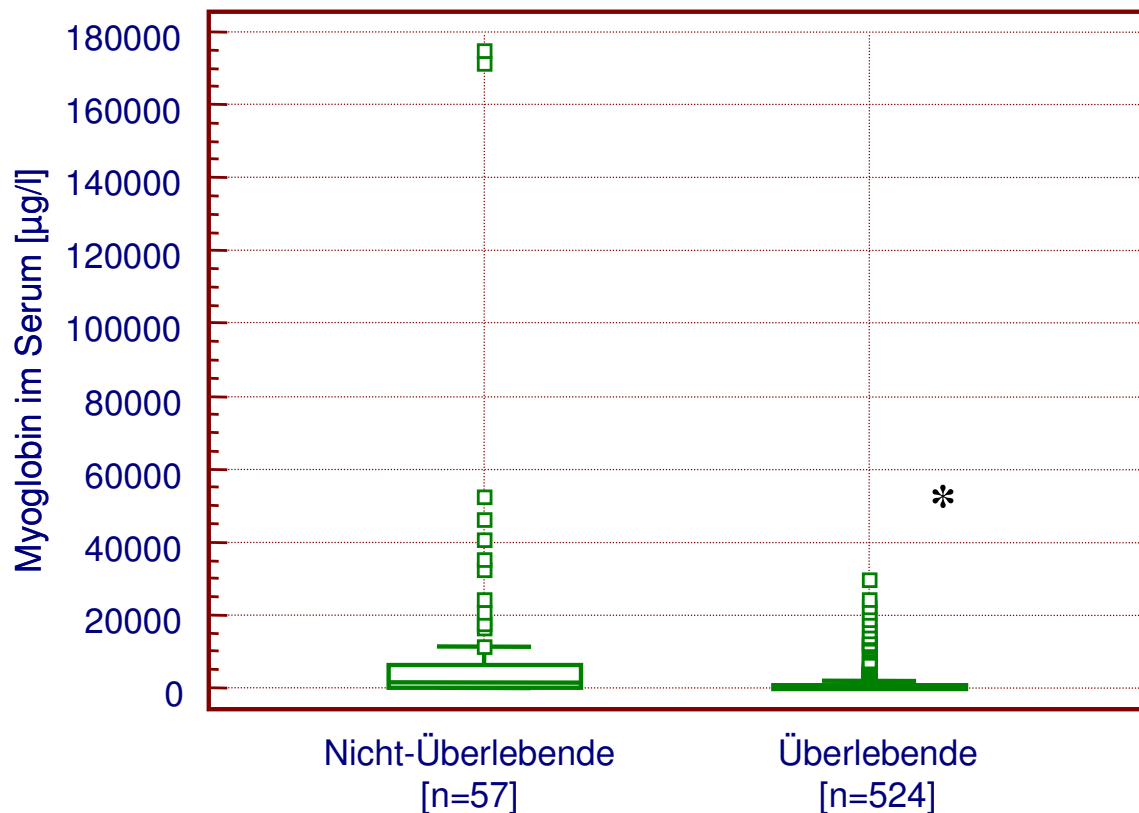


Abb. 3: Boxplotdarstellung für Myoglobin im Serum [$\mu\text{g/l}$] (Nicht-Überlebende vs. Überlebende). Der Median ist als Linie markiert, der Kasten umfasst 2 Quartile. * $p < 0,05$ (Mann-Whitney-U-Test)

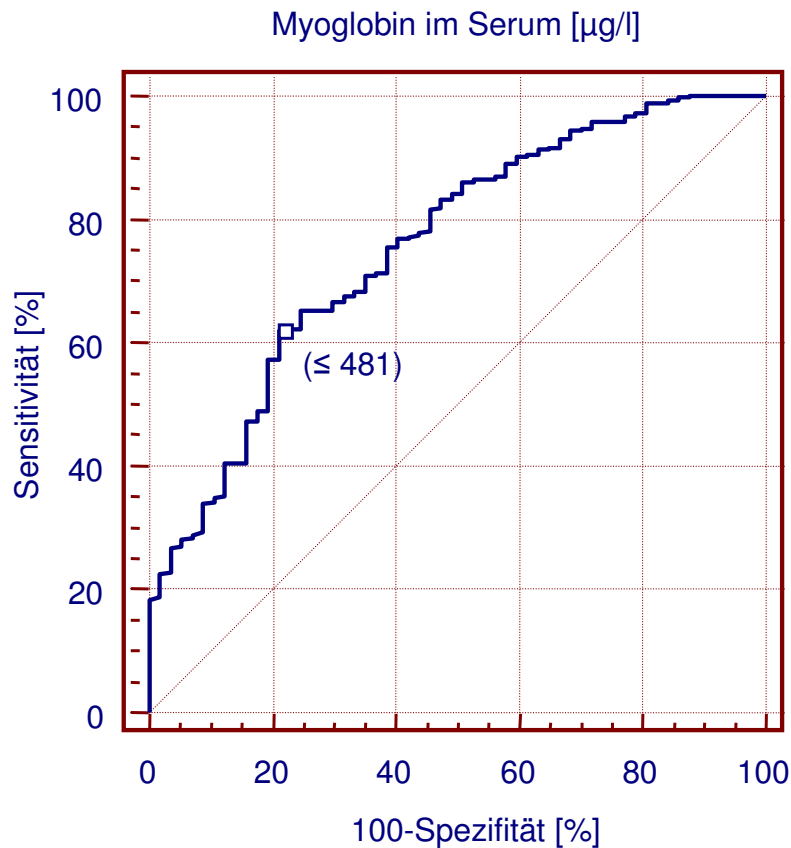


Abb. 4: ROC-Statistik für Myoglobin im Serum [µg/l] in Bezug auf Überleben bzw. Nicht-Überleben. Die Fläche unter der Kurve (AUC) beträgt 0,757.

Das Kreatinin im Serum war bei den Nicht-Überlebenden signifikant höher als bei den Überlebenden ($195,4 \pm 94,4$; Median 179 vs. $140,9 \pm 113,5$; Median 109 µmol/l) ($p < 0,001$) (Abb. 5). Der Wertebereich betrug 70-477 µmol/l bei den Nicht-Überlebenden und 47-937 µmol/l bei den Überlebenden. Die ROC-Statistik erbrachte eine AUC von 0,732 (Trennwert 124 µmol/l) (Abb. 6).

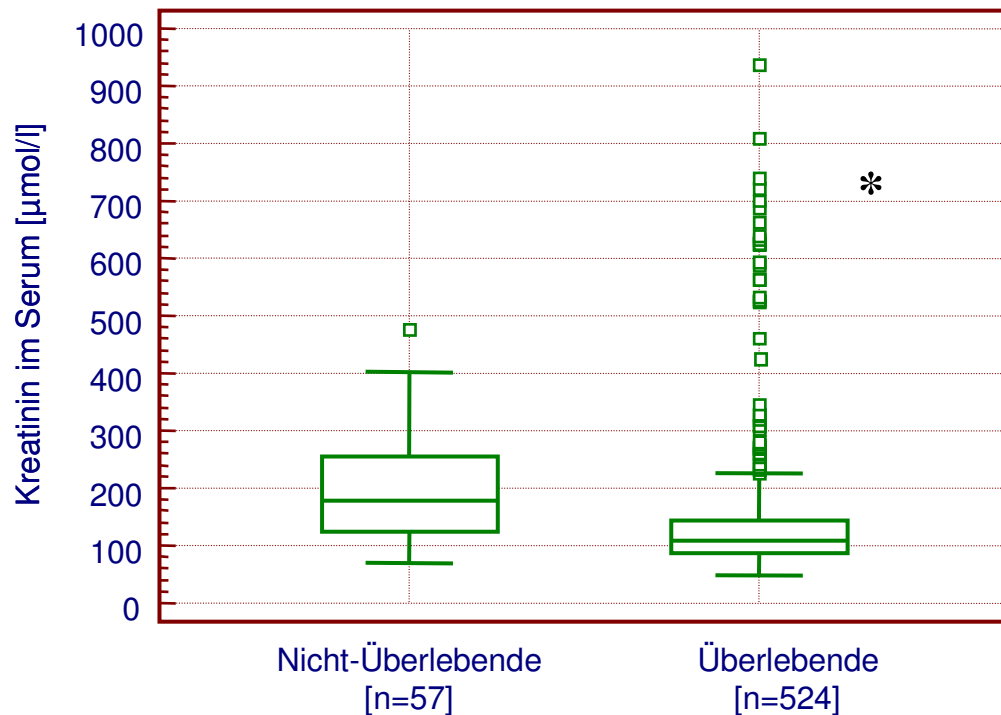


Abb. 5: Boxplotdarstellung für Kreatinin im Serum [μmol/l] (Nicht-Überlebende vs. Überlebende). Der Median ist als Linie markiert, der Kasten umfasst 2 Quartile. * $p < 0,05$ (Mann-Whitney-U-Test)

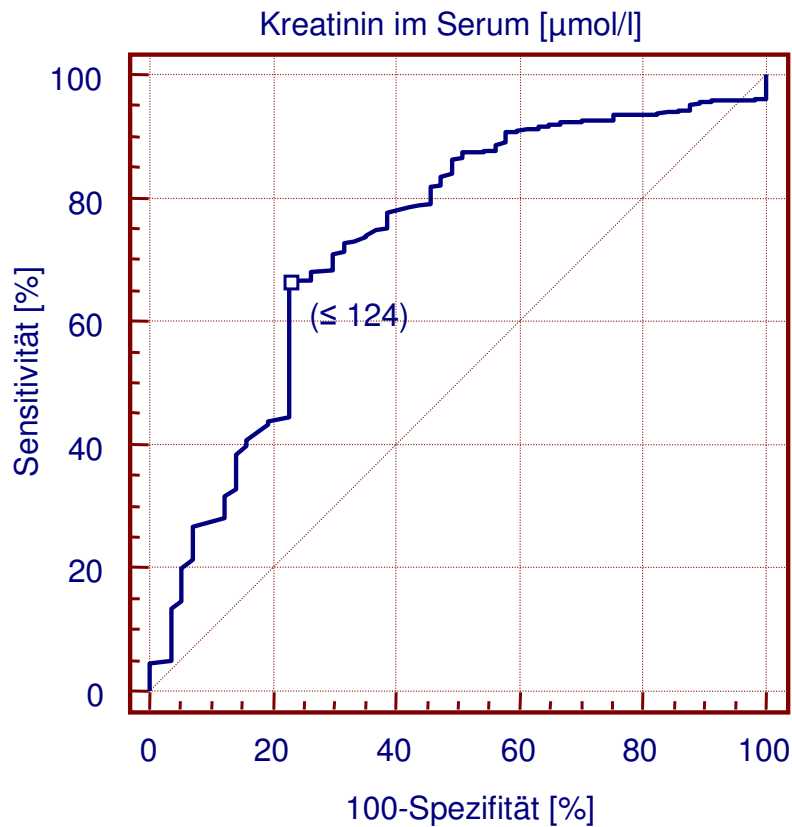


Abb. 6: ROC-Statistik für Kreatinin im Serum [μmol/l] in Bezug auf Überleben bzw. Nicht-Überleben. Die Fläche unter der Kurve (AUC) beträgt 0,732.

Der Vergleich zwischen Myoglobin im Serum und Kreatinin im Serum erbrachte im Hinblick auf die prognostischen Eigenschaften keinen signifikanten Unterschied ($p=0,53$, Abb. 7).

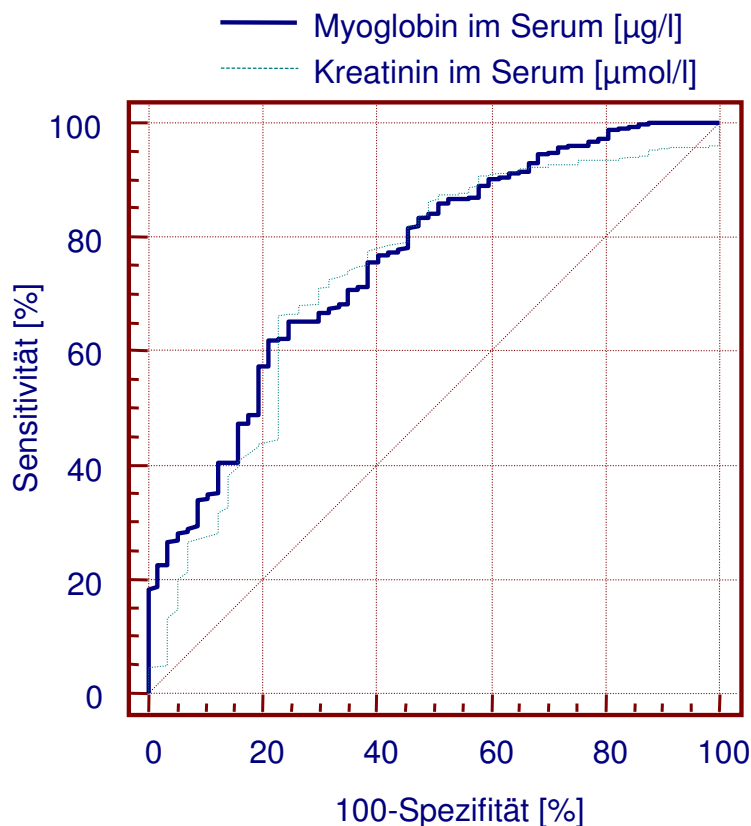


Abb. 7: Vergleich der ROC-Kurve von Myoglobin im Serum [µg/l] und Kreatinin im Serum [µmol/l] in Bezug auf Überleben bzw. Nicht-Überleben. Das Signifikanzniveau beträgt $p=0,53$. Die AUC für Myoglobin beträgt 0,757 und für Kreatinin 0,732.

Der APACHE II-Score der Nicht-Überlebenden war signifikant höher als bei den Überlebenden ($28,8 \pm 7,7$; Median 29 vs. $19,9 \pm 6,8$; Median 19) ($p < 0,001$). Der Wertebereich betrug in der Gruppe der Nicht-Überlebenden 14-50 und in der Gruppe der Überlebenden 6-41. Die ROC-Statistik zur Bewertung der prognostischen Aussagekraft erbrachte für den APACHE II-Score eine AUC von 0,807 (Trennwert ≤ 23) (Abb. 8).

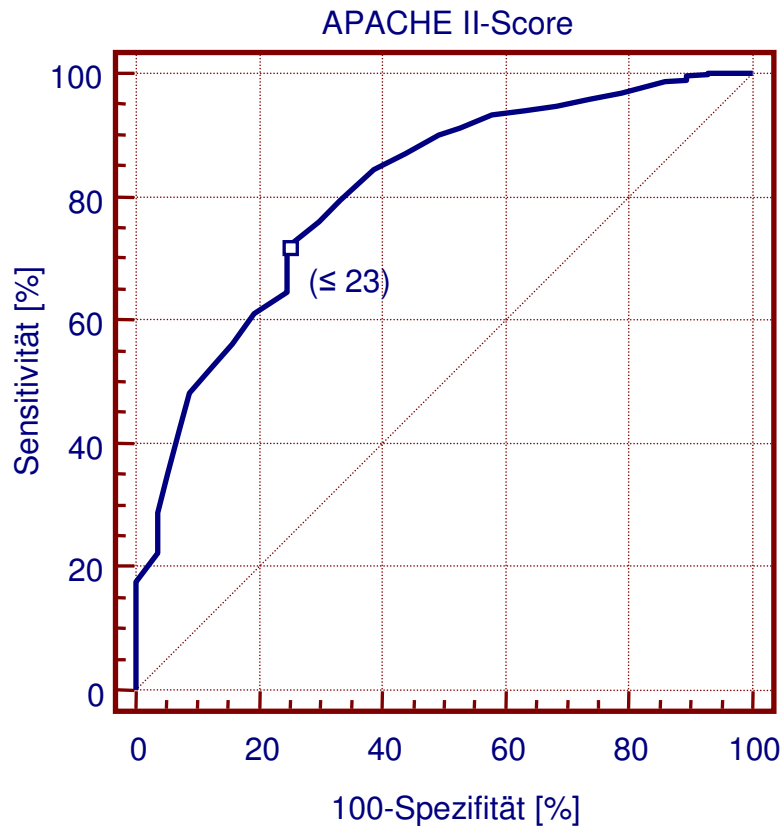


Abb. 8: ROC-Statistik für den APACHE II-Score in Bezug auf Überleben bzw. Nicht-Überleben. Die Fläche unter der Kurve (AUC) beträgt 0,807.

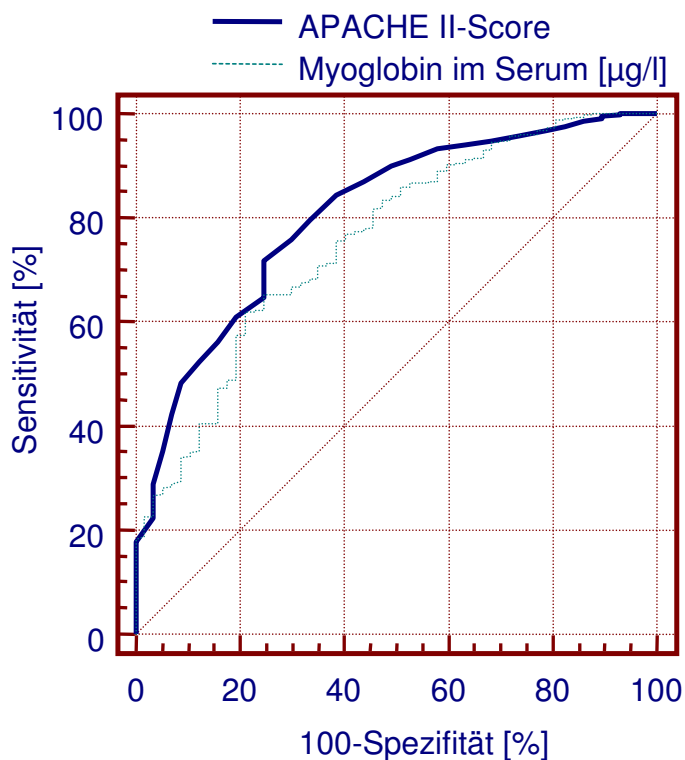


Abb. 9: Vergleich der beiden ROC-Kurven von Myoglobin im Serum [$\mu\text{g/l}$] und dem APACHE II-Score in Bezug auf Überleben bzw. Nicht-Überleben. Das Signifikanzniveau beträgt $p=0,24$.

Der Vergleich der beiden ROC-Kurven erbrachte keinen signifikanten Unterschied zwischen APACHE II-Score und Myoglobin im Serum ($p=0,238$, Abb. 9).

Das Bilirubin im Serum war bei den Nicht-Überlebenden signifikant höher als bei den Überlebenden ($26,8 \pm 11,2$; Median 24,3 vs. $19,1 \pm 10,5$; Median 16,1 $\mu\text{mol/l}$) ($p < 0,001$) (Abb. 10). Der Wertebereich betrug in der Gruppe der Nicht-Überlebenden 10,2-60,2 $\mu\text{mol/l}$ und in der Gruppe der Überlebenden 5,4-85 $\mu\text{mol/l}$. Mittels der ROC-Statistik errechnete sich ein Wert von 0,732 für die AUC (Trennwert $\leq 19,6 \mu\text{mol/l}$) (Abb. 11).

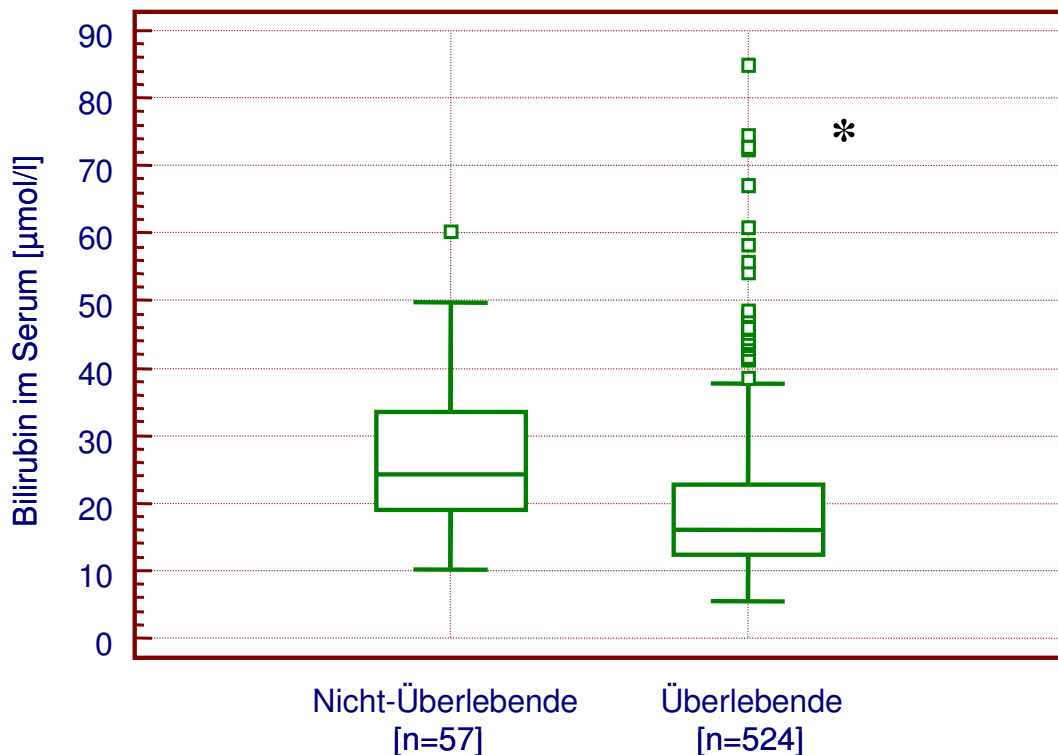


Abb. 10: Boxplotdarstellung für Bilirubin im Serum [$\mu\text{mol/l}$] (Nicht-Überlebende vs. Überlebende). Der Median ist als Linie markiert, der Kasten umfasst 2 Quartile. * $p < 0,05$ (Mann-Whitney-U-Test)

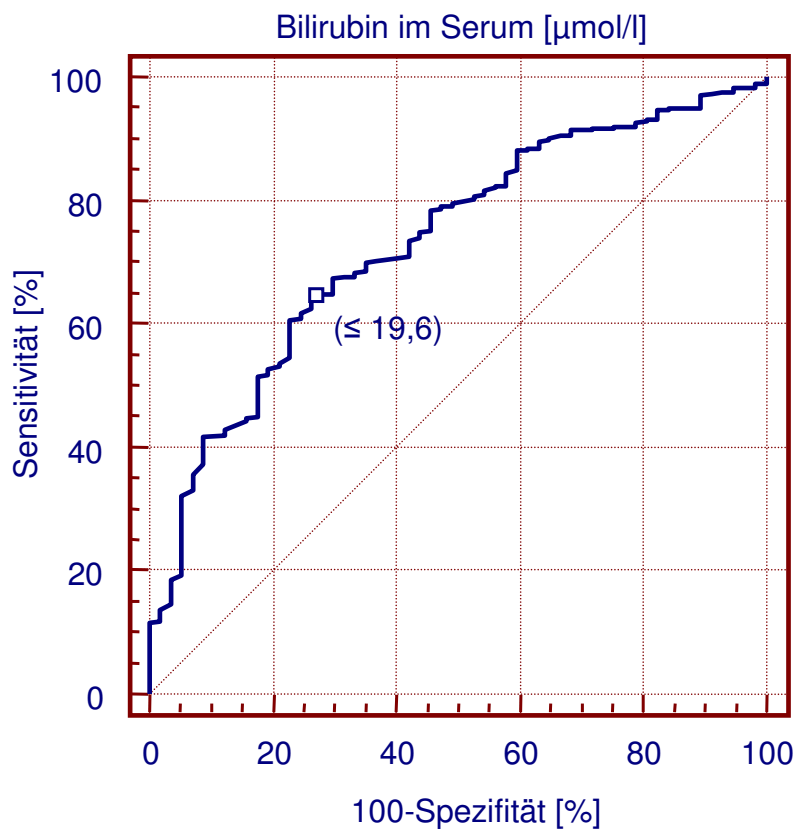


Abb. 11: ROC-Statistik für Bilirubin im Serum in Bezug auf Überleben bzw. Nicht-Überleben. Die Fläche unter der Kurve (AUC) beträgt 0,732.

Ebenfalls war das Laktat im Serum in der Gruppe der Nicht-Überlebenden signifikant höher als in der Gruppe der Überlebenden ($8,3 \pm 6,3$; Median 7,0 vs. $3,8 \pm 3,2$; Median 2,7 mmol/l) ($p < 0,001$) (Abb. 12). Der Wertebereich in der Gruppe der Nicht-Überlebenden betrug 1,2-37,0 und in der Gruppe der Überlebenden 0,6-22,0 mmol/l. Die statistische Auswertung erbrachte eine AUC von 0,769 (Trennwert $\leq 5,1$ mmol/l) (Abb. 13).

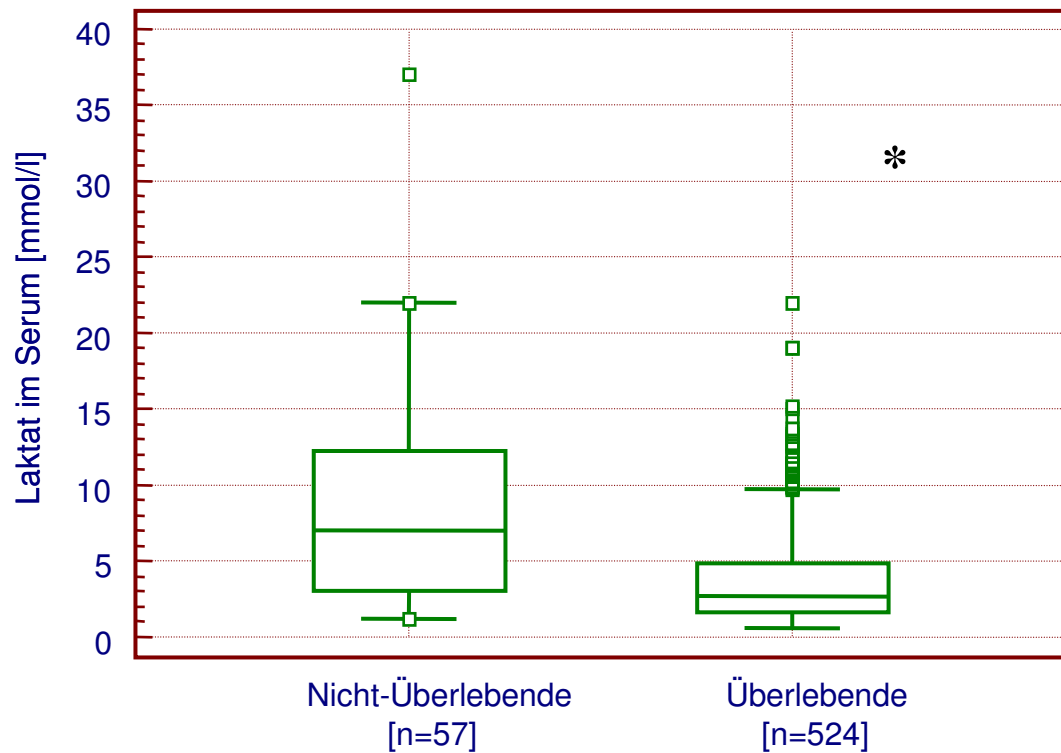


Abb. 12: Boxplotdarstellung für Laktat im Serum [mmol/l] (Nicht-Überlebende vs. Überlebende). Der Median ist als Linie markiert, der Kasten umfasst 2 Quartile. * $p < 0,05$ (Mann-Whitney-U-Test)

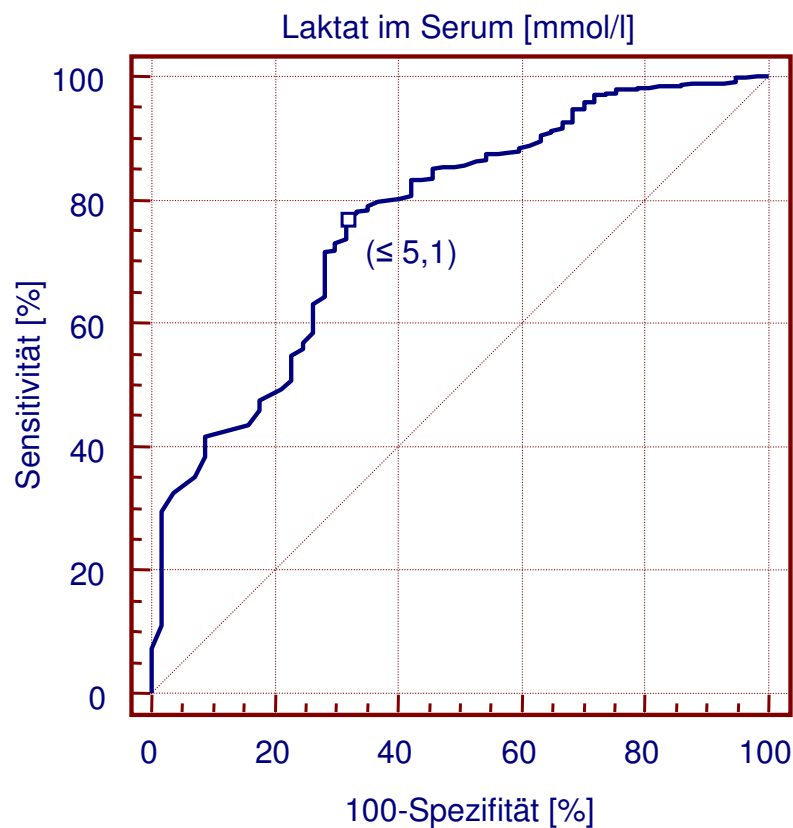


Abb. 13: ROC-Statistik für Laktat im Serum in Bezug auf Überleben bzw. Nicht-Überleben. Die Fläche unter der Kurve (AUC) beträgt 0,769.

Die Kreatinphosphokinase (CK) war in der Gruppe der Nicht-Überlebenden nicht signifikant höher als in der Gruppe der Überlebenden (1104 ± 2160 ; Median 282 vs. 414 ± 408 ; Median 204 U/l) (Abb. 14), ($p=0,07$). Die AUC betrug 0,574 (Trennwert ≤ 828 U/l) (Abb.15).

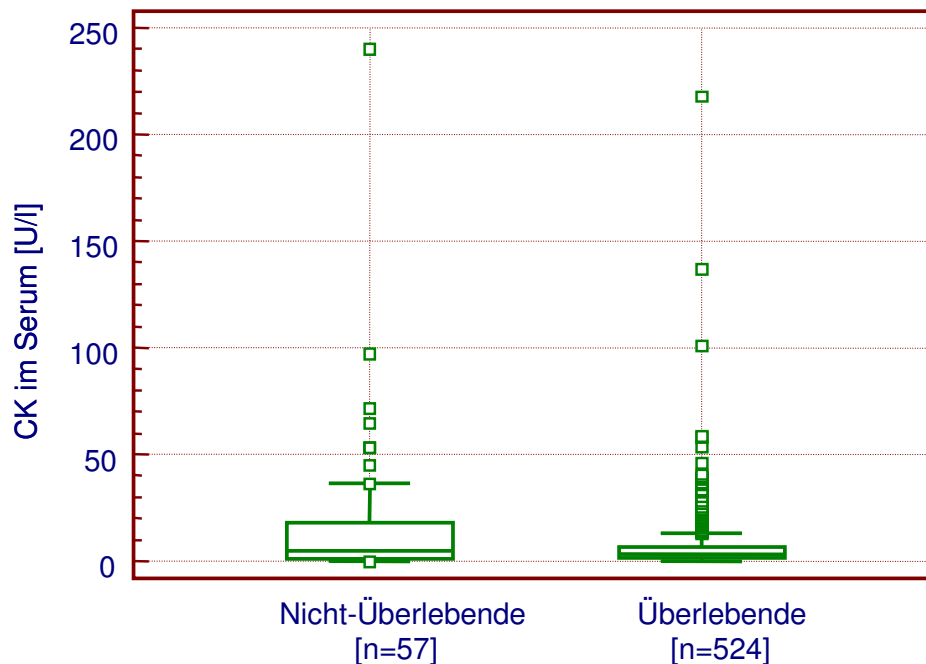


Abb. 14: Boxplotdarstellung für die Kreatinphosphokinase (CK) im Serum [U/l] (Nicht-Überlebende vs. Überlebende). Der Median ist als Linie markiert, der Kasten umfasst 2 Quartile.

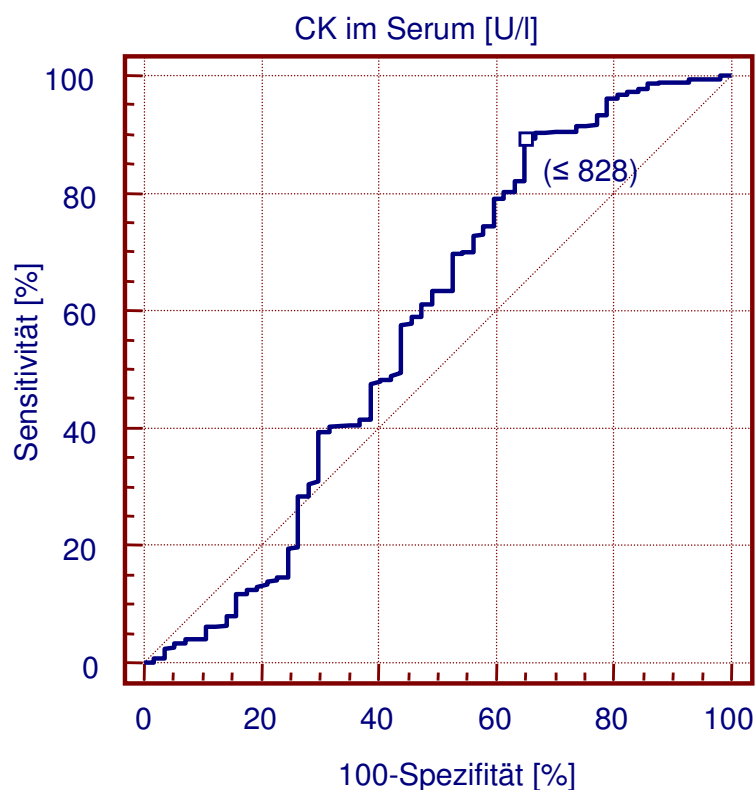


Abb. 15: ROC-Statistik für die Kreatinphosphokinase (CK) im Serum in Bezug auf Überleben bzw. Nicht-Überleben. Die Fläche unter der Kurve (AUC) beträgt 0,574.

Der Vergleich der beiden ROC-Kurven von Myoglobin im Serum und CK im Serum erbrachte einen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Laborparametern ($p < 0,001$) (Abb. 16) im Sinne der Überlegenheit des Myoglobins.

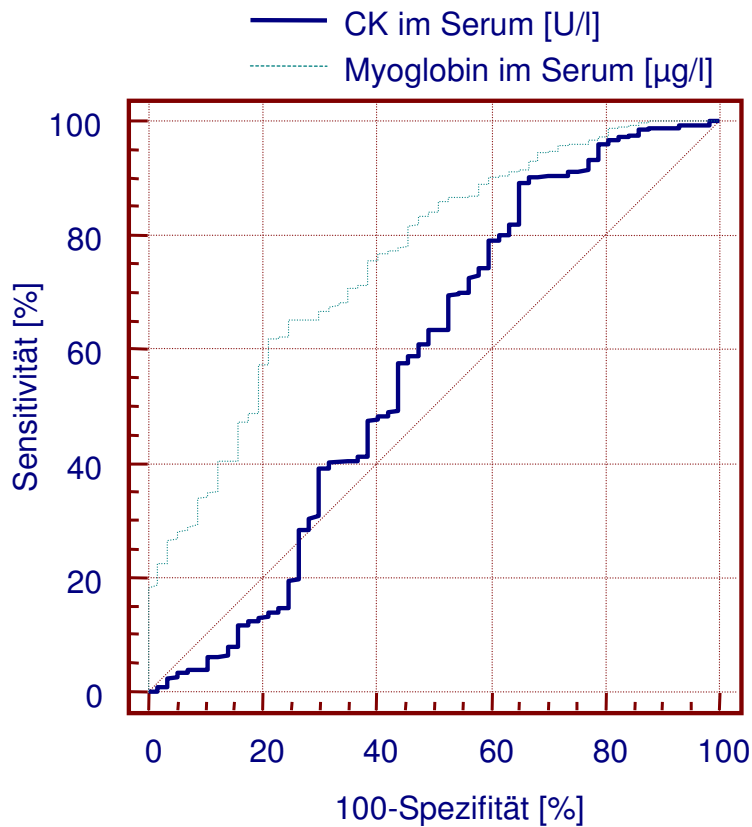


Abb. 16: Vergleich der ROC-Kurve von Myoglobin im Serum [$\mu\text{g/l}$] und CK im Serum [U/l]. Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Flächen unter den Kurven ($p < 0,001$).

Es wurden zwei Subpopulationen gebildet (Nierenersatztherapie bzw. keine Nierenersatztherapie). In diesen beiden Gruppen wurden die Organfunktionsvariablen, die Intensivtherapiedauer und das Outcome miteinander verglichen. Die einzelnen Werte sind in der Tab. 7 zusammengestellt.

Tab. 7: Demographische Daten und Organfunktionsvariablen: Nierenersatztherapie bzw. keine Nierenersatztherapie

	Nierenersatztherapie (n = 66)	Keine Nierenersatztherapie (n = 515)	p =
Weiblich/männlich, n	22/44	162/353	
Alter [Jahre]	67,3±10,9 (70; 35,7-86)	63,1±15,4 (66; 8,7-97,4)	0,05
APACHE II-Score	28±8 (28; 13-50)	20±7 (19; 6-42)	< 0,001
LOS [Tage]	10,3±9,6 (7,9; 1-50,3)	6,5±9,7 (2,9; 0,5-62,1)	< 0,001
Myoglobin [µg/l]	10943,9±30471,3 (1854,5; 147-175090)	1275,9±3809,1 (338; 14,6-46070)	< 0,001
CK [U/l]	1170±2580 (270; 12-14400)	396±624 (204; 6-8220)	0,16
Kreatinin [µmol/l]	349,6±212,9 (261; 91-937)	120,2±51,5 (107; 47-533)	< 0,001
Bilirubin [µmol/l]	24,4±12,3 (21,3; 7,7-60,2)	19,3±10,5 (16,2; 5,4-85)	< 0,001
Laktat [mmol/l]	7,4±6,2 (5,8; 0,9-37)	3,9±3,2 (2,7; 0,6-22)	< 0,001
ScvO ₂ [%]	74,9±9,1 (75,8; 50,7-96,4)	75,8±7,5 (75,7; 31-98,3)	0,48
Überleben, n	36/66 (54,5%)	488/515 (94,8%)	

Angaben als Mittelwert±Standardabweichung (Median; Wertebereich).

LOS=engl. length of ICU stay, APACHE II =Acute Physiology and Chronic Health Evaluation, CK=Kreatinphosphokinase, ScvO₂=zentralvenöse Sauerstoffsättigung. **Signifikant p < 0,05 (Mann-Whitney-U-Test)**

Es zeigten sich in der Gruppe der Patienten, die eine Nierenersatztherapie erhielt (n= 66) im Vergleich zur Vergleichsgruppe (n=515) eine signifikant längere Intensivtherapiedauer (10,3±9,6; Median 7,9 vs. 6,5±9,7; Median 2,9 Tage), ein signifikant höheres Myoglobin (10943,9±30471,3; Median 1854,5 vs. 1275,9±3809,1; Median 338 µg/l) und Kreatinin (349,6±212,9; Median 261 vs. 120,2±51,5; Median 107 µmol/l). Bilirubin und Laktat waren ebenfalls in der Patientengruppe, welche eine Nierenersatztherapie erhielt, signifikant höher im Vergleich zur Patientengruppe, welche keine Nierenersatztherapie erhielt: Bilirubin (24,4±12,3; Median 21,3 vs. 19,3±10,5; Median 16,2 µmol/l); und Laktat (7,4±6,2; Median 5,8 vs. 3,9±3,2; Median 2,7 mmol/l). Der APACHE II-Score (28,2±7,8; Median 28 vs. 19,8±6,7; Median 19) war signifikant höher in der Gruppe der Patienten, die eine Nierenersatztherapie erhielt.

Die Patienten, die eine Nierenersatztherapie erhielten, waren älter als diejenigen ohne Nierenersatztherapie. Für die CK bestand kein signifikanter Unterschied zwischen diesen

beiden Patientengruppen. Es überlebten 36 Patienten (54,5 %) in der Gruppe, die einer Nierenersatztherapie unterzogen wurden.

6. Diskussion

In der vorliegenden Arbeit wurde ein signifikant höheres Serummyoglobin bei Nicht-Überlebenden, welches innerhalb von 24 Stunden nach Aufnahme auf eine operative Intensivtherapiestation bestimmt wurde, beobachtet. Ebenso fand sich in der Gruppe der Nicht-Überlebenden ein signifikant höheres Serumkreatinin, Serumbilirubin, Laktat, APACHE II-Score und eine längere Intensivtherapiedauer. Die CK hingegen war zwischen Überlebenden und Nicht-Überlebenden nicht signifikant unterschiedlich. Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen dem Serummyoglobin und der CK zu Gunsten des Myoglobins bei den Nicht-Überlebenden, d.h. das Serummyoglobin war bei den Nicht-Überlebenden höher als bei den Überlebenden, während die CK keinen signifikanten Unterschied aufwies.

Das Ergebnis der vorliegenden Arbeit ist kongruent zu den Ergebnissen einer Studie aus dem Jahre 2003, in welcher ein erhöhtes Serummyoglobin bei akut aufgetretener Lungenembolie signifikant mit der Mortalität im Krankenhaus korrelierte (Pruszczyk et al. 2003).

Die Hauptindikationen zur Aufnahme auf die Intensivtherapiestation, der in der vorliegenden Arbeit berücksichtigten Patienten waren hauptsächlich herzchirurgische Eingriffe, gefäßchirurgische Interventionen und Polytraumata. Pathophysiologisch liegt diesen Hauptdiagnosen eine Muskelschädigung mit Gefäßtraumen zugrunde, welche einerseits durch eine Ischämie andererseits durch ein Gewebstrauma (Muskelschädigung) bedingt sein kann.

Der Nachweis eines Zusammenhangs zwischen einem erhöhten Myoglobin im Serum und einem ungünstigem Outcome zeigte eine enge Übereinstimmung mit den Ergebnissen einer kleineren Studie von Fricke et al. aus dem Jahre 2007. Diese ebenfalls retrospektive Analyse erbrachte, dass das Serummyoglobin eine Prognose über das Ausmaß der zu erwartenden Beeinträchtigung nach Revaskularisation erlaubt (Fricke et al. 2002). Fricke et al. teilten die 29 Patienten in 2 Gruppen ein. Bei Patienten mit einem Myoglobin $\leq 20000 \mu\text{g/l}$ betrug die Mortalität 11 %, und bei denjenigen mit einem Myoglobin $> 20000 \mu\text{g/l}$, 64%.

Fricke et al. beschrieben eine kritische Obergrenze für das Serummyoglobin von $20000 \mu\text{g/l}$, da hier mit einem vermehrten Auftreten eines Organversagens zu rechnen ist. Zwischen 8-12 Stunden nach Reperfusion wird das Maximum des Serummyoglobins erreicht. Serumkonzentrationen $> 20000 \mu\text{g/l}$ deuten auf eine ungünstige Prognose bei klinisch noch gutem Zustand hin, d.h. zum Zeitpunkt des Auftretens maximaler Myoglobinwerte liegen noch keine manifesten Organfunktionsstörungen vor (Fricke et al. 2002). Nicht nur die Dauer

der Ischämie, sondern die Trias Ischämie, Gewebstrauma und Reperfusion bestimmen die Höhe des Schadens (Schellong et al. 1998).

In der vorliegenden Arbeit zeigte sich ein Mittelwert des Serummyoglobins bei den Nicht-Überlebenden von 12693,7 µg/l im Gegensatz zu den Überlebenden, welche einen Mittelwert von 1251,6 µg/l aufwiesen. Somit lag dieser Wert unter dem kritischen Wert, den Fricke et al. 2002 beschrieben. Allerdings lag in der vorliegenden Arbeit eine erhebliche Streuung vor, was daran zu erkennen ist, dass der Mittelwert kleiner als die Standardabweichung ist. Die Standardabweichung wurde durch mindestens zwei statistisch erheblich abweichende Serummyoglobin-Werte beeinflusst. Diese Tatsache bestätigte, dass sich die Daten als nicht normalverteilt erwiesen und deshalb eine nichtparametrische Statistik erfolgte.

Es gibt viele Ursachen für ein erhöhtes Myoglobin im Serum mit den entsprechenden Folgen von lokal begrenzter Alteration bis hin zur Entwicklung eines Multiorganversagens (Fricke et al. 2002). Neben dem schon erwähnten Ischämie-Reperfusionssyndrom spielt Myoglobin auch in diesem Zusammenhang bei der kardialen Ischämie, postoperativ, bei Rhabdomyolyse, als Marker einer erfolgreichen Thrombolyse und nach Thrombemboliektomie eine wichtige Rolle. So kommt es nach einer erfolgreichen arteriellen Thrombemboliektomie im Rahmen eines Revaskularisationssyndroms zu einer transienten Hypermyoglobinämie und Myoglobinurie mit Beeinträchtigung der Nierenfunktion (Andersen et al. 1987).

Ein weiterer Aspekt ist die Wertigkeit des Myoglobins bei kardiologischen und herzchirurgischen Interventionen. In einer Reihe von Publikationen wurde der Stellenwert des Serummyoglobins bei Verdacht auf einen akuten Myokardinfarkt, ein Koronarsyndrom als prognostischer Marker zum Ausschluss oder Beweis untersucht. In der vorliegenden Arbeit wurde eine gemischte Population von Patienten berücksichtigt, welche auf die operative Intensivtherapiestation aufgenommen wurden und bei denen innerhalb der ersten 24 Stunden nach Aufnahme das Serummyoglobin bestimmt wurde. Die Hauptdiagnosen wurden retrospektiv analysiert, so dass eine differenzierte Aussage speziell zu Patienten mit herzchirurgischen Interventionen nur mit Einschränkungen getroffen werden kann. Ebenso wenig wurde eine spezielle Unterteilung in dieser Gruppe vorgenommen, so dass diese z.B. Patienten mit einem akuten Myokardinfarkt, nach Bypassoperationen, mit Endokarditiden, koronarer Herzerkrankung und Herzklappenerkrankungen beinhaltet. In der vorliegenden Arbeit stellte die Patientengruppe mit herzchirurgischen Eingriffen den Hauptteil dar.

Goldstandard in der Diagnostik bei akutem linksseitigen Thoraxschmerz ist die Bestimmung der Kreatinphosphokinase und der CK-MB (Giannitsis et al. 2001). Da mittels dieser Parameter jedoch Patienten mit instabiler Angina pectoris und minimaler myokardialer

Ischämie nicht identifiziert werden können, wurde es notwendig, die Diagnostik zu erweitern und zusätzlich Troponin T, I und Serummyoglobin zu bestimmen (Cassin et al. 2000).

In der eigenen Untersuchung zeigte sich, dass das Myoglobin in den ersten 24 Stunden nach Intensivaufnahme einen höheren prognostischen Vorhersagewert als die CK in Bezug auf das Outcome von kritisch kranken Patienten hat. Diese Feststellung ist kongruent mit einer Studie bei 47 kritisch kranken Patienten von Mikkelsen und Toft, die ebenfalls den frühen Gipfel des Serummyoglobins und die prognostische Überlegenheit des Myoglobins im Vergleich zur CK beschrieben (Mikkelsen und Toft 2005). Myoglobin und Kreatinphosphokinase sind intrazelluläre Komponenten mit ihrem Ursprung in der Muskulatur und nicht kardiospezifisch. Es zeigt sich, dass Myoglobin eine hohe frühe Sensitivität mit einem Maximum des Serummyoglobinanstieges innerhalb von 4 Stunden nach Symptombeginn hat und somit einerseits einen schnellen Ausschluss eines Myokardinfarktes, andererseits eine rasche Einschätzung über den Erfolg einer thrombolytischen Therapie geben kann (Romić et al. 2009). Verschiedene Ursachen von Muskelschädigung führen mit unterschiedlicher Latenz zu einer vermehrten Produktion und Elimination dieser Bestandteile, z.B. beim akuten Myokardinfarkt oder der malignen Hyperthermie. Collinson et al. untersuchten den diagnostischen Stellenwert der Herzenzyme bei Patienten mit dem Verdacht auf ein akutes Koronarsyndrom in der täglichen Routine. In dieser Studie litt die Mehrzahl der Patienten an einem akuten Myokardinfarkt oder einer instabilen Angina pectoris, nur 30 Patienten hatten ein Polytrauma. Bei letzteren Patienten war der Anstieg des Myoglobins (im Median über 100 µg/l) ausgeprägter als der von CK-MB und Troponin T (Collinson et al. 2003).

Die Sensitivität zum Nachweis eines Myokardinfarktes des initial erhöhten Myoglobins wird durch die Kombination mit CK und CK-MB erheblich erhöht (Störk et al. 2001). Die Bestimmung von Myoglobin im Serum beträgt weniger als zwei Minuten, so dass in der Notaufnahme im Rahmen der kardialen Diagnostik ein Ergebnis rasch vorliegt. In der Abklärung eines akuten Myokardinfarktes sollte keine Zeit bis zur Blutentnahme verstreichen, um den sehr frühen Anstieg des Myoglobins als ersten pathologisch erhöhten Laborparameter beim akuten Herzinfarkt zu erfassen (Mair et al. 1992, Collinson et al. 2003, Stone 1977). Es bleibt anzumerken, dass in diesen Arbeiten das Isoenzym CK-MB und nicht die Gesamt-CK im Serum gemessen wurde. Weiterhin wurde die CK-MB als diagnostisches Werkzeug zum Nachweis eines akuten Myokardinfarktes verwendet, und nicht wie in der vorliegenden Arbeit als Vorhersage für das Outcome bei kritisch Kranken.

Myoglobin hat eine sehr kurze Halbwertszeit von 10 bis 20 Minuten, somit kommt es initial durch Schädigung der Herz- bzw. Skelettmuskulatur zu einem schnellen Anstieg und

anschließend aufgrund der geringen Halbwertszeit zu einem raschen Rückgang in den Referenzbereich. Lappalainen et al. demonstrierten, dass das Serummyoglobin um 65 % vom Spitzenwert innerhalb von 6 Stunden abfällt, wohingegen die CK im gleichen Zeitraum auf ca. 90 % des Spitzenwerts sinkt (Lappalainen et al. 2002).

Auch Laurence beschrieb, dass bei Muskelschädigung durch operative Eingriffe unterschiedlicher Größe mit einer Erhöhung des Serummyoglobins innerhalb der ersten 24 Stunden zu rechnen ist. Hingegen ist eine Erhöhung der CK im Serum erst am zweiten Tag nachweisbar (Laurence 2000). Es ist somit nicht überraschend, wenn einige Autoren berichten, dass Myoglobin im frühen Infarktstadium positiv und in späteren Stadien nicht nachweisbar ist, da das Serummyoglobin bereits wieder in den Referenzbereich zurückgekehrt, die CK aber noch erhöht ist (Störk et al. 2001).

In der vorliegenden Arbeit konnte für die CK innerhalb der ersten 24 Stunden zwischen den Subgruppen Überlebende vs. Nicht-Überlebende und Nierenersatztherapie vs. keine Nierenersatztherapie kein signifikanter Unterschied nachgewiesen werden. Bei den Nicht-Überlebenden fand sich allerdings eine tendenziell höhere Serum-CK als in der Vergleichsgruppe. Es bleibt zu vermuten, dass der Gipfel erst später nachzuweisen gewesen wäre. Im Vergleich zum Serummyoglobin war die CK nicht signifikant unterschiedlich zwischen beiden Subpopulationen und ohne vergleichbaren prognostischen Vorhersagewert.

Die Empfehlung der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie zur Routinediagnostik bei Patienten mit thorakaler Schmerzsymptomatik beinhaltet ein EKG, die laborchemische Bestimmung von Myoglobin und CK-MB initial sowie innerhalb von 24 Stunden, und des hochsensitiven Troponin T und Troponin I bei Aufnahme sowie nach 4-6 und 12 Stunden. Auch die Echokardiographie und die Verwendung der CT-Koronarangiographie werden empfohlen (Achenbach et al. 2012 und Penttilä et al. 2000).

Entgegen der Meinung verschiedener Autoren (Andersen et al. 1987 und Penttilä et al. 2002), dass das Myoglobin als zwar unspezifischer kardialer jedoch frühest möglich nachweisbarer Parameter zum Beweis eines Myokardinfarktes herangezogen werden sollte, zeigt sich in der Arbeit von Hetland, dass kein signifikanter Unterschied zum Ausschluss oder Beweis eines Myokardinfarktes 6 Stunden nach einer typischen thorakalen Schmerzsymptomatik bezüglich CK-MB, CK-MB Masse und Myoglobin besteht (Hetland und Dickstein 1996).

Patienten mit klinischen Symptomen eines akuten koronaren Syndroms und Veränderungen im EKG sowie Veränderungen eines labochemischen Wertes (z.B. Troponin T, I, u.a.) haben ein hohes Mortalitätsrisiko. Myoglobin gilt als einzig unabhängiger biochemisch assoziierter Marker bei der 30 Tage Mortalität (Svensson et al. 2004). Die höchste 1-Jahres-Mortalität (20

%) bestand bei Patienten mit Veränderungen im EKG, welche typisch für eine kardiale Ischämie sind und bei Vorliegen einer Erhöhung biochemischer Marker wie des erhöhten Myoglobins. Roxin et al. konnten zeigen, dass ein erhöhtes Myoglobin bei Patienten mit Myokardinfarkt mit dem Auftreten von Komplikationen und einer ungünstigen Prognose verbunden ist (Roxin et al. 1984). In dieser Studie wurden ASAT, CK und Myoglobin bezüglich des Outcome miteinander verglichen. Das Myoglobin zeigte sich zur Abschätzung der Prognose gegenüber den beiden Enzymen als signifikant überlegen. Die prognostische Eigenschaft des Myoglobins konnte in der vorliegenden Arbeit in einer gemischten Population mit hohem Anteil herzchirurgischer Patienten bestätigt werden. In der vorliegenden Arbeit wurde die ASAT nicht untersucht.

Eine Reihe von nicht diagnostizierten Myokardischämien kann perioperativ auftreten. Diese können zwar mittels CK-Isoenzymtests gesichert werden, dies dauert in der Regel allerdings länger als die Bestimmung des Myoglobins. Das Maximum des Myoglobins im Serum ist einen Tag eher erreicht als der erst später auftretende maximale CK-Wert im Serum (Laurence 2000).

Es bleibt die entscheidende Frage, welche unterschiedlichen Ursachen für eine Myoglobinerhöhung in der Gruppe der Nicht-Überlebenden in Frage kommen. Einerseits muss eine myokardiale Ischämie per se berücksichtigt werden, andererseits besteht dieses Risiko auch besonders bei herzchirurgischen Eingriffen, wie Bypass-Operationen, Ballondilatationen und Stentimplantationen.

Olivei et al. konnten aufzeigen, dass das Ausmaß der Organdysfunktion mit steigendem Serummyoglobin zunimmt. Es wurden die perioperativen Serumkonzentrationen bzw. Serumaktivitäten von Myoglobin und CK von Patienten, welche einer peripheren Revaskularisation bedurften, verglichen und zwei Gruppen gebildet. Die eine Gruppe beinhaltete Notfallindikationen, in der anderen wurden elektive periphere Revaskularisationen erfasst. Vor dem operativen Eingriff, 24 und 48 Stunden postoperativ wurden die Laborwerte miteinander verglichen. Es zeigte sich, dass die CK im Serum postoperativ bei der Gruppe mit elektiver Indikation geringer ($CK < 1000 \text{ U/l}$) als bei der Notfallgruppe ($CK > 1000 \text{ U/l}$) war (Olivei et al. 2004). Weiterhin zeigte sich in dieser Studie, dass es in der Gruppe der Notfallindikation zu einem massiven Anstieg der CK und des Myoglobins im Serum kam und ein persistierender Anstieg von CK und Myoglobin 48 Stunden nach peripherer Revaskularisation einen signifikanten Ischämie-Reperfusionsschaden anzeigte (Olivei et al. 2004). Zu diesem Ergebnis kam auch Adisesiah et al., welche den Reperfusionsschaden bei Skelettmuskulaturschäden untersuchten und Patienten mit einer akuten und einer

intermittierenden Ischämie verglichen. Bei der akuten Ischämie kam es nach 24-48 Stunden nach Ereignis zu einem Anstieg von CK und Myoglobin, wohingegen in der Gruppe der Patienten mit intermittierender Ischämie kein Anstieg von CK und Myoglobin im Serum zu verzeichnen war (Adiseshiah et al. 1992).

In der eigenen Arbeit waren in der Patientenpopulation einerseits Notfallpatienten, andererseits jedoch auch Patienten nach einem elektiven Eingriff vertreten. Eine Differenzierung in Subpopulationen fand aufgrund unreichender Datenqualität bei retrospektivem Design nicht statt.

Als weitere Ursache einer Hypermyoglobinämie im Serum kommt eine Rhabdomyolyse in Frage. Eine Rhabdomyolyse ist ein Syndrom, welches definiert ist als eine Schädigung der Skelettmuskulatur mit Lyse der Myozyten mit Freisetzen des Myozyteninhaltes, des Myoglobins und anderer intrazellulärer Proteine in den Extrazellulär-Raum (Coco und Klasner 2004, Bagley et al. 2007, Better 1990). Die Rhabdomyolyse, welche eine häufige Folge eines Polytraumas ist, ist ein pathogenetischer Grund des akuten Nierenversagens (ANV) (Ronco 2005). In der eigenen Studie waren nur 36 Patienten mit einem Polytrauma eingeschlossen.

Laborchemische Zeichen einer Rhabdomyolyse sind eine Myoglobinämie, Myoglobinurie, Hyperkaliämie, Hybernatriämie, Laktazidose und Hyperphosphatämie sowie eine Erhöhung der GOT (Mrsić et al. 2008). Eine intravasale disseminierte Koagulopathie, ein akutes Nierenversagen sowie ein Kompartmentsyndrom können ebenfalls Folge einer Rhabdomyolyse sein. Bei der Trias Myalgie, Schwäche und Dunkelfärbung des Urins aufgrund einer Myoglobinurie speziell in Verbindung mit einem Trauma oder mit Drogeneinnahme sollten laborchemisch die CK, das Serummyoglobin oder Myoglobin im Urin bestimmt werden (Elsayed 2010, Reilly 2009, Holt und Moore 2002, Line und Rust 1995).

Der Anstieg der CK im Serum ist proportional zur Muskelschädigung und mit dem Auftreten von Organdysfunktionen verbunden. Bei mehr als der Hälfte der Patienten mit sehr hoher Serumaktivität der CK (> 75000 U/l) konnte ein ANV als Folge festgestellt werden (Holt und Moore 2002).

Eine deutlich erhöhte CK weist auf eine Muskelschädigung hin und kommt neben einer Erhöhung des Serummyoglobins im Rahmen einer Rhabdomyolyse vor (Mrsić et al. 2008, Hess et al. 1964).

Eine frühzeitige Intervention mittels aggressiver Hydratation und engmaschigem Monitoring für metabolische, hämatologische und renale Komplikationen können schwerwiegende

Komplikationen oder den Tod vermeiden (Line und Rust 1995). Anhand einer Analyse der Daten von 475 Patienten der John-Hopkins-University School of Medicine in Baltimore (USA) in einem Zeitraum von 1993 bis 2001 konnten Melli et al. aufzeigen, dass eine Rhabdomyolyse ein häufiges und potentiell letales klinisches Syndrom darstellt. In dieser Studie zeigte sich, dass exogene Substanzen (z.B. Alkohol) und Medikamente (SSRI, Statine, Colchicin) die häufigste Ursache für die Entwicklung einer Rhabdomyolyse darstellten und es eine lineare Korrelation zwischen der Höhe der Serum-CK und des Serumkreatinins und zwischen multiplen Faktoren und akutem Nierenversagen gibt (Melli et al. 2005, Coco und Klasner 2004).

Das ANV ist eine häufige Komplikation in der Intensivmedizin, besonders als Folge einer Rhabdomyolyse. Die Letalität ist bei steigender Inzidenz unverändert hoch (Bingold et al. 2007). Eine einheitliche Definition für das akute Nierenversagen, aus der sich die Vorstellung über seine spezifische Prävention, Therapie oder Prognose ableiten ließe, gibt es bis in die jüngste Zeit nicht (Jaschinski und Lichtwarck-Aschoff 2009).

Pathophysiologisch spielen neben einer tubulären Obstruktion und Lipidperoxidation weitere noch nicht bis ins Detail geklärte Mechanismen eine Rolle (Holt et al. 2001). In der vorliegenden Arbeit war bei den Nicht-Überlebenden ein signifikant höheres Myoglobin nachweisbar. Weiterhin zeigte sich in dieser Gruppe ein signifikant höheres Serumkreatinin, welches als Organfunktionsparameter der Nieren zu betrachten ist und somit auf eine relevante Nierenfunktionsstörung hinweist. Bei beiden Parametern (Myoglobin und Kreatinin) zeigt sich ein Zusammenhang zwischen erhöhter Serumkonzentration und ungünstigem Outcome.

Sowohl beim akuten myoglobinurischen Nierenversagen als auch beim chronischen Nierenversagen kommt der Erhöhung der Myoglobinkonzentration im Serum eine mögliche diagnostische Bedeutung zu. Eine niedrige Myoglobinclearance bei Polytraumata oder eine Rhabdomyolyse weisen auf ein drohendes Nierenversagen hin (Wu et al. 1994). In der vorliegenden Arbeit wurde keine Unterteilung hinsichtlich der Genese des ANV vorgenommen und auch keine Myoglobinclearance bestimmt. In der eigenen Arbeit wurde hingegen lediglich das Outcome erfasst und es wurde ebenfalls nicht erfasst, welche Patienten eine Niereninsuffizienz erlitten.

Wie bereits erwähnt, erreicht Myoglobin innerhalb von 6 Stunden und die CK nach 6-24 Stunden den jeweiligen Spitzenwert im Serum und wird schneller eliminiert als die CK (Lappalainen et al. 2002). In dieser Untersuchung von Lappalainen et al. konnte gezeigt werden, dass dies nicht von der glomerulären Filtrationsrate abhängig ist. Wakabayashi et al.

bestätigten, dass die Elimination von Myoglobin im Serum unabhängig von der renalen Funktion und therapeutischen Manipulation bei Patienten mit massiver Rhabdomyolyse war (Wakabayashi et al. 1994). Es wird vermutet, dass Myoglobin einem extrarenalen Katabolismus z.B. in der Leber und/oder der Milz unterliegt, oder dass es zu einer Umverteilung in den extravasalen Raum kommt (Wakabayashi et al. 1994).

Im Gegensatz zu dieser Aussage stehen die Ergebnisse aus einer Studie von Fricke et al., in welcher eine deutlich verlängerte Serumhalbwertszeit des Serummyoglobins bei Patienten mit einer akuten Niereninsuffizienz nachgewiesen wurde (Fricke et al. 2002).

In etwa 2-5% der Patienten einer Intensivtherapiestation liegt bei einem ANV eine Rhabdomyolyse als Ursache vor (Poldermann 2004). Die Therapie einer Rhabdomyolyse zur Vermeidung von Organversagen beinhaltet eine Alkalisierung des Urins und eine forcierte Diurese sowie eine Flüssigkeitsbilanzierung unter invasivem Monitoring, ggf. die Gabe von Katecholaminen (Lappalainen et al. 2002, Fricke et al. 2002). Myoglobin ist dabei nur eines der freigesetzten Substanzen im Rahmen einer Rhabdomyolyse und stellt nicht allein das toxische Agens dar, welches durch eine Alkalisierung vermehrt ausgeschieden wird.

Die aktuelle Datenlage empfiehlt eine frühzeitige Intervention mittels Nierenersatztherapie aufgrund eines günstigen Effekts auf das Outcome (Fricke et al. 2002). Allerdings sind keine eindeutigen Daten als cut-off verfügbar. Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass künstliche Eliminationsverfahren zu einer Elimination von Myoglobin im Serum beitragen können (Fricke et al. 2002).

Mit zunehmendem Alter kommt es zu degenerativen Veränderungen der Nieren, welche mit Funktionseinschränkungen einhergehen und dadurch zu pathologischen Hydratationszuständen führen. Die zur Dehydratation neigenden älteren Menschen sind besonders anfällig für die Nephrotoxizität von Medikamenten. Selbst vor Aufnahme auf die Intensivtherapiestation kann bei der untersuchten Population schon eine Nierenschädigung oder eine chronische Niereninsuffizienz vorgelegen haben.

Eine akute Nierenschädigung ist definiert durch eine abrupte (innerhalb von 1-7 Tagen) und bleibende (> 24 Stunden) Reduktion der GFR und/oder eine Diurese von $\leq 0,5$ ml/kgKG/h über 6 Stunden (Jaschinski und Lichtwarck-Aschoff 2009). Perioperative Nierenfunktionsstörungen sind mit einer erheblichen Morbiditäts- und Letalitätsrate verbunden und sind bei kritisch kranken Patienten häufig mit einem Multiorgandysfunktionssyndrom assoziiert. Oftmals ist in solchen Situationen das Stadium der Nierenfunktionsstörung nicht bekannt und somit kann zu diesem Zeitpunkt keine

geeignete Therapie erfolgen. Das Ausmaß der deutlichen Erhöhung von Serummyoglobin und Serumkreatinins korreliert mit dem Schweregrad der Nierenfunktion (Kaiser et al. 1981).

Es zeigte sich, dass besonders nach operativen Eingriffen, wie z.B. thorakalen und thorako-abdominalen Aortenrekonstruktionen, eine erhöhte Myoglobinkonzentration im Serum vorliegt. Miller et al. untersuchten den Zusammenhang zwischen Hypermyoglobinämie und renaler Dysfunktion nach operativer Aortenrekonstruktion. Vorhersagende Faktoren für die Mortalität in dieser Studie waren die GFR, das postoperative Myoglobin und eine Nierenersatztherapie. Es zeigte sich ein enger Zusammenhang zwischen postoperativer Hypermyoglobinämie und einem Nierenversagen, welches eine Ätiologie ähnlich der Rhabdomyolyse hat (Miller et al. 2009). Dieser Zusammenhang konnte bereits ein Jahr zuvor bei intraoperativer Ischämie des Beines und postoperativem Nierenversagen durch dieselbe Arbeitsgruppe aufgezeigt werden (Miller et al. 2008).

Die Ergebnisse der eigenen Arbeit bestätigen diese Aussagen, da der Großteil an Patienten operativen Eingriffen unterzogen wurde. Die Subpopulationen Überlebende vs. Nicht-Überlebende unterschieden sich nicht nur signifikant in Myoglobin und Kreatinin, sondern auch in Alter und Schwere der Erkrankung, d.h. die Nicht-Überlebenden waren signifikant älter und gemäß APACHE II-Score auch kränker. Die Verweildauer der Nicht-Überlebenden auf der Intensivtherapiestation war mit 11 Tagen im Durchschnitt signifikant länger als in der Vergleichspopulation und steht mitunter in Zusammenhang mit der Schwere der Erkrankung. Dies ist kongruent zu einer Studie von Harrison et al., welche ebenfalls in der Gruppe der Nicht-Überlebenden eine längere Verweildauer auf der Intensivtherapiestation nachweisen konnte (Harrison et al. 2004).

Das APACHE-Modell gilt heute als das am weitesten verbreitete intensivmedizinische Scoring-System. Für den APACHE II-Score fand sich eine überwiegend gute Prognosefähigkeit auch bei speziellen Erkrankungen wie z.B. bei Patienten mit Trauma, Sepsis und nach Myokardinfarkt (Unertl und Kottler 1997). Der APACHE II-Score, welcher bei den Nicht-Überlebenden signifikant höher war, beinhaltet zum einen das Alter, zum anderen aber auch die Vorerkrankungen und aktuelle physiologische Funktionen des Körpers. Je höher der APACHE II-Score ausfällt, desto höher ist die Mortalität (Knaus et al. 1985b, Chen et al. 2002, Chiavone und Sens 2003). Dass es eine direkte Proportionalität zwischen dem APACHE II-Score und der Mortalität gibt, konnten Liang und Zhou in einer Studie bei Trauma-Patienten einer Intensivtherapiestation aufzeigen (Liang und Zhou 1998).

Wang et al. untersuchten den prognostischen Stellenwert von APACHE II-Score und OSF (organ system failure) bei Patienten, welche ein ANV erlitten und eine Nierenersatztherapie

benötigten. Bei dieser Studie wurden die am meisten pathologischen Werte 24 Stunden vor Beginn der Nierenersatztherapie und der APACHE II-Score sowie der OSF-Wert ermittelt. Der APACHE II-Score und der OSF-Wert gaben an, ob eine Nierenersatztherapie benötigt wurde. Bei gleichzeitigem Anstieg des APACHE II-Score (≥ 24) und des OSF-Wertes (≥ 2) stieg die Mortalität deutlich (Wang et al. 2005).

Bilirubin wird als Organfunktionsparameter der Leber unverändert intensivmedizinisch herangezogen und dient zur Beschreibung des Schweregrads und des Verlaufs von Lebererkrankungen oder Störungen der Leberfunktion. Eine Reihe von Untersuchungen zur Früherkennung eines Organversagens bzw. einer Prognoseabschätzung in den ersten Tagen nach Aufnahme auf die Intensivtherapiestation, legen nahe, dass akute Veränderungen der Leberfunktion erst relativ spät mit Veränderungen des Bilirubins einhergehen (Oellerich et al. 1991, Kubota et al. 1993, Nishizaki et al. 1995). In der vorliegenden Arbeit waren Bilirubin und Laktat innerhalb der ersten 24 Stunden nach Aufnahme auf die Intensivtherapiestation bei den Nicht-Überlebenden signifikant höher, so dass hier von einer nachhaltigen Beeinträchtigung im Hepato-Splanchnikustrakt bzw. einer relevanten regionalen Sauerstoffschuld auszugehen ist.

Es bleibt unklar, ob bei der untersuchten Patientenpopulation eine Nierenfunktionsstörung vor Aufnahme auf die Intensivtherapiestation vorhanden war, und kann doch anhand dieser Arbeit nicht beantwortet werden. Aus einer Untersuchung von Hutchison et al. geht hervor, dass Patienten im Endstadium einer Niereninsuffizienz nicht nur schwerer krank sind, sondern auch eine längere Verweildauer auf der Intensivtherapiestation, eine längere Verweildauer auf der Normalstation und auch eine höhere Mortalität nach Aufenthalt auf einer Intensivtherapiestations haben (Hutchison et al. 2007). Die Parameter Bilirubin und Laktat waren in dieser Gruppe ebenfalls signifikant erhöht, was als Hinweis auf eine relevante Einschränkung der Leberfunktion oder hypoxische Ereignisse hinweist.

Die Notwendigkeit zur Durchführung einer Nierenersatztherapie wurde von klinischen Gesichtspunkten des allgemeinen Zustandes des Patienten abhängig gemacht und nicht vom jeweiligen Serummyoglobinwert.

In der vorliegenden Arbeit wurde nicht zwischen den jeweiligen Nierenersatzverfahren unterschieden. In ca. 5-20 % der Fälle kommt es zu einem myoglobinurischem Nierenversagen. Schon im Anfangsstadium wird daher vielfach mit einer Nierenersatztherapie begonnen. Amyot et al. bestätigten, dass durch kontinuierliche veno-venöse Hämofiltration mit einer Rate von 2-3 l/Stunde der Serummyoglobinspiegel gesenkt werden konnte (Amyot et al. 1999). Winterberg et al. konnten aufzeigen, dass eine kontinuierliche arterio-venöse

Hämodialyse die Zeit bis zum Wiedererlangen der Nierenfunktion und Auftreten von Sekundärkomplikationen bei Rhabdomyolyse und nachfolgendem akuten Nierenversagen reduzieren kann (Winterberg et al. 1990). Weitere Methoden wurden entwickelt, um eine effektivere Elimination von Myoglobin im Serum zu bewirken. Naka et al. konnten mittels einer Super-High-Flux-Membran in Verbindung mit einer Hämofiltration zeigen, dass die Elimination von Myoglobin im Serum größer war als mit den bisher angewendeten Methoden (Naka et al. 2005). Somit scheint die Kombination aus hyperpermeabler Membran und kontinuierlicher Hämofiltration einen Fortschritt in der Elimination einer Hypermyoglobinämie darzustellen. Aktuelle Daten nach kann durch eine *high flux* Dialysemembran namens *X-Sorb* (Cytosorbents Inc.; Monmouth Junction, USA) nach einer Perfusionsdauer von 4 Stunden der Serummyoglobinwert von 200000 ng/ml auf weniger als 780 ng/ml gesenkt werden (Kuntsevich et al. 2009).

Bekanntermaßen beeinflusst eine Vielzahl an Faktoren das Outcome von Patienten. In der vorliegenden Arbeit wurde das Hauptaugenmerk auf das Serummyoglobin und andere Laborparameter gelegt, welche routinemäßig innerhalb der ersten 24 Stunden nach Aufnahme auf die Intensivtherapiestation, bestimmt wurden.

Die Limitationen dieser Arbeit beinhalten das retrospektive Design, die heterogene Patientenpopulation und die nachträgliche Zuordnung von Hauptdiagnosen. Darüber hinaus wurden Vorerkrankungen der Patienten nicht ausreichend erfasst, welche wesentlichen Einfluss auf das Outcome und die entsprechenden Laborparameter haben können. Die zu unterschiedlichen Zeitpunkten durchgeführten Messungen sind ein weiterer wichtiger einschränkender Faktor. Letztendlich wurden weder Effekte einer therapeutischen Intervention zur Reduktion eines erhöhten Serummyoglobins ermittelt, noch eine Bewertung der Strategien zur Senkung der Mortalität auf Intensivtherapiestationen vorgenommen. Es wäre von besonderem wissenschaftlichem Interesse, zu ermitteln, ob und zu welchem Zeitpunkt eine Nierenersatztherapie eine drohende Crush-Symptomatik vermeiden kann. Dies konnte durch die hier vorliegende Arbeit nicht geklärt werden, da einerseits ein retrospektives Design vorlag, andererseits keine definierten Kriterien für eine Nierenersatztherapie bestanden.

Es bleibt die Aufgabe weiterer geeigneter prospektiver Studien, einen Schwellenwert für das Myoglobin festzulegen, ab welchem eine Nierenersatztherapie durchgeführt werden sollte.

7. Schlussfolgerungen und Ausblick

Die vorliegende Arbeit zeigt, dass die Höhe des innerhalb von 24 Stunden nach Aufnahme auf eine operative Intensivtherapiestation bestimmten Serummyoglobins mit der Prognose kritisch kranker Patienten assoziiert ist. Nicht-Überlebende wiesen im Vergleich zu Überlebenden eine signifikant höhere Serummyoglobinkonzentration auf.

Es gibt unterschiedliche Gründe für eine pathologische Erhöhung des Serummyoglobins. Zum einen kann das Myoglobin im Serum durch eine Muskelschädigung z.B. im Rahmen eines Polytraumas oder aufgrund einer Rhabdomyolyse zum anderen im Rahmen eines Ischämie-Reperfusionssyndroms bei Extremitätenischämien oder Myokardinfarkt, ansteigen. Ebenso kann ein erhöhtes Myoglobin im Serum durch Medikamente und Toxine bedingt sein. Da es sich in dieser Arbeit um ein heterogenes Patientengut mit einem Großteil an herzchirurgischen Patienten und Patienten mit unterschiedlichen operativen Eingriffen handelte, ist keine differenzierte Aussage möglich.

Myoglobin im Serum ist ein relativ rasch reagierender Laborparameter, welcher nach akutem Myokardinfarkt schon zwischen 2-4 Stunden erhöht nachweisbar ist und sein Maximum nach ca. 6 Stunden erreicht. Anhand des Myoglobins im Serum kann in relativ kurzer Zeit ein akuter Myokardinfarkt ausgeschlossen werden, wenn die übrige kardiale Diagnostik initial bei Eintreffen auf der Intensivtherapiestation keine wegweisenden Befunde liefert.

In der Interpretation der vorliegenden Daten ist zu berücksichtigen, dass Myoglobin einer speziellen Eliminationskinetik unterliegt und eine sehr kurze Halbwertszeit (10-20 min) besitzt. Einerseits ist die relativ kurze Zeit zwischen Muskelschädigung und nachfolgendem Maximalwert von Serummyoglobin ein überzeugender Vorteil von Myoglobin als ein früher Marker, andererseits könnte der ebenso rasche Abfall zurück in den Referenzbereich nachteilig sein.

In der vorliegenden Arbeit konnte festgestellt werden, dass Patienten, die eine Nierenersatztherapie erhielten, im Durchschnitt ein höheres Myoglobin im Serum aufwiesen, als Patienten, welche keiner Nierenersatztherapie unterzogen wurden. Dafür gibt es mehrere mögliche Erklärungen: 1. Patienten mit einer vorbestehenden Nierenfunktionsstörung haben ein höheres Myoglobin im Serum als Patienten mit erhaltener Nierenfunktion; 2. aufgrund des vermehrt frei zirkulierenden Myoglobins kann eine Speicherung in den Nieren, mit nachfolgender Nierenfunktionsstörung stattgefunden haben. Die Effekte beider pathophysiologisch denkbaren Ursachen könnten sich addiert haben. Die eigenen Ergebnisse

bestätigen frühere Untersuchungen, dass die Höhe des Serummyoglobins, welches initial erhoben wurde, einen Einfluss auf das Outcome kritisch kranker Patienten hat.

Die Limitationen der vorliegenden Arbeit sind im Wesentlichen durch das retrospektive Design bedingt. So war das Serummyoglobin nicht ausschlaggebend für die Durchführung einer Nierenersatztherapie und es war kein Schwellenwert definiert, der die Durchführung einer Nierenersatztherapie ausgelöst hätte. Andere Faktoren, wie Serumelektrolyte und Hydratationszustand sowie der Allgemeinzustand des Patienten bestimmten die Notwendigkeit einer Nierenersatztherapie. Es bedarf prospektiver Studien, um die in dieser Arbeit gefundenen Ergebnisse zu untermauern und mögliche Therapieregime zu untersuchen.

8. Tabellenverzeichnis

- Tabelle 1: Altersbewertung (Age points) im APACHE II-Score (Knaus et al. 1985)
- Tabelle 2: Acute Physiology Score (APS) im APACHE II-Score
- Tabelle 3: Chronic Health Points im APACHE II-Score
- Tabelle 4: Mortalitätsrate [%] gemäß APACHE II-Score (Knaus et al.)
- Tabelle 5: Demographische Daten: Überlebende vs. Nicht-Überlebende
- Tabelle 6: Organfunktionsvariablen, APACHE II-Score, Nierenersatztherapie:
Überlebende vs. Nicht-Überlebende
- Tabelle 7: Demographische Daten und Organfunktionsvariablen: Nierenersatztherapie vs.
keine Nierenersatztherapie

9. Abbildungsverzeichnis

- Abbildung 1: Relative Serumkonzentration verschiedener Enzyme nach einem Myokardinfarkt (modifiziert nach Wu et al. 1999)
- Abbildung 2: Glomeruläre Filtrationsrate und Kreatinin-blinder Bereich
- Abbildung 3: Boxplotdarstellung für Myoglobin im Serum [$\mu\text{g/l}$] (Nicht-Überlebende vs. Überlebende)
- Abbildung 4: ROC-Statistik für Myoglobin im Serum [$\mu\text{g/l}$] in Bezug auf Überleben bzw. Nicht-Überleben
- Abbildung 5: Boxplotdarstellung für Kreatinin im Serum [$\mu\text{mol/l}$] (Nicht-Überlebende vs. Überlebende)
- Abbildung 6: ROC-Statistik für Kreatinin im Serum [$\mu\text{mol/l}$] in Bezug auf Überleben bzw. Nicht-Überleben
- Abbildung 7: Vergleich der ROC-Kurve von Myoglobin im Serum [$\mu\text{g/l}$] und Kreatinin im Serum [$\mu\text{mol/l}$]
- Abbildung 8: ROC-Statistik für den APACHE II-Score in Bezug auf Überleben bzw. Nicht-Überleben
- Abbildung 9: Vergleich der beiden ROC-Kurven von Myoglobin im Serum [$\mu\text{g/l}$] und dem APACHE II-Score in Bezug auf Überleben bzw. Nicht-Überleben
- Abbildung 10: Boxplotdarstellung für Bilirubin im Serum [$\mu\text{mol/l}$] (Nicht-Überlebende vs. Überlebende)
- Abbildung 11: ROC-Statistik für Bilirubin im Serum in Bezug auf Überleben bzw. Nicht-Überleben
- Abbildung 12: Boxplotdarstellung für Laktat im Serum [mmol/l] (Nicht-Überlebende vs. Überlebende)
- Abbildung 13: ROC-Statistik für Laktat im Serum in Bezug auf Überleben bzw. Nicht-Überleben
- Abbildung 14: Boxplotdarstellung für Kreatinphosphokinase im Serum [U/l] (Nicht-Überlebende vs. Überlebende)
- Abbildung 15: ROC-Statistik für Kreatinphosphokinase im Serum in Bezug auf Überleben bzw. Nicht-Überleben
- Abbildung 16: Vergleich der ROC-Kurve von Myoglobin im Serum [$\mu\text{g/l}$] und Kreatinphosphokinase im Serum [U/l]

10. Literaturverzeichnis

Achenbach S, Szardien S, Zeymer U, Gielen S, Hamm CW (2012) Kommentar zu den Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) zur Diagnostik und Therapie des akuten Koronarsyndroms ohne persistierende ST-Streckenhebung. *Der Kardiologe* 6:283-301

Adiseshiah M, Round JM, Jones DA (1992) Reperfusion injury in skeletal muscle: a prospective study in patients with acute limb ischaemia and claudicants treated by revascularization. *Br J Surg* 79:1026-1029

Amyot SL, Leblanc M, Thibeault Y, Geadah D, Cardinal J (1999) Myoglobin clearance and removal during continuous venovenous hemofiltration. *Intensive Care Med* 25:1169-1172

Andersen PT, Møller-Petersen J, Henneberg EW, Egeblad K (1987) Hypermyoglobinemia after successful arterial embolectomy. *Surgery* 102:25-31

Antonelli M, Moreno R, Vincent JL, Sprung CL, Mendoca A, Passariello M, Riccioni L, Osborn J (1999) Application of SOFA score to trauma patients. Sequential Organ Failure Assessment. *Intensive Care Med* 25:389-394

Bagley WH, Yang H, Shah KH (2007) Rhabdomyolysis. *Intern Emerg Med* 2:291

Bakker J, Coffernils M, Leon M, Gris P, Vincent JL (1991) Blood lactate levels are superior to oxygen-derived variables in predicting outcome in human septic shock. *Chest* 99:956-962

Bakker J, Gris P, Coffernils M, Kahn RJ, Vincent JL (1996) Serial blood lactate levels can predict the development of multiple organ failure following septic shock. *Am J Surg* 171:221-226

Beal AL, Cerra FB (1994) Multiple organ failure syndrome in the 1990s. Systemic inflammatory response and organ dysfunction. *JAMA* 271:226-233

Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P (2004) Acute renal failure - definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs:

the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. Crit Care 8:R204-212

Better OS (1990) The crush syndrome revisited (1940-1990). Nephron 55:97-103

Bilevicius E, Dragosavac D, Dragosavac S, Araújo S, Falcão AL, Terzi RG (2001) Multiple organ failure in septic patients. Braz J Infec Dis 5:103-110

Brady HR, Singer GG (1995) Acute renal failure. Lancet 346:1533-1540

Bingold TM, Scheller B, Zwissler B, Wissing H (2007) Renal replacement therapy in the intensive care unit. Current aspects. Anaesthesist 56:1105-1114

Böhler J, Schollmeyer P, Donauer J (1998) Effizienzkriterien und Behandlungsziele der Nierenersatztherapie bei Intensivpatienten. Intensivmedizin und Notfallmedizin 35:647-652

Cassin M, Badano LP, Solinas L, Macor F, Burelli C, Antonini-Canterin F, Cappelletti P, Rubin D, Tropeano P, Deganuto L, Nicolosi GL (2000) Is a more efficient operative strategy feasible for the emergency management of the patient with acute chest pain? Ital Heart J Suppl. 1: 186-201

Castella X, Artigas A, Bion J, Kari A (1995) A comparison of severity of illness scoring systems for intensive care unit patients: results of a multicenter, multinational study. The European/North American Severity Study Group. Crit Care Med 23:1327-1335

Chen YC, Hsu HH, Chen CY, Fang JT, Huang CC (2002) Integration of APACHE II and III scoring systems in extremely high risk patients with acute renal failure treated by dialysis. Ren Fail 24:285-296

Chiavone PA, Sens YA (2003) Evaluation of APACHE II system among intensive care patients at a teaching hospital. Sao Paulo Med J 121:53-57

Coco TJ, Klasner AE (2004) Drug-induced rhabdomyolysis. Curr Opin Pediatr 16:206-210

Collaborative Study Group on Perioperative ScvO₂ Monitoring (2006) Multicentre study on peri- and postoperative central venous oxygen saturation in high-risk surgical patients. Crit Care 10: R158

Collinson PO, Stubbs PJ, Kessler AC (2003) Multicentre evaluation of the diagnostic value of cardiac troponin T, CK-MB mass, and myoglobin for assessing patients with suspected acute coronary syndromes in routine clinical practice. Heart 89:280-286

Crump JM, Duncan DA, Wears R (1988) Analysis of multiple organ system failure in trauma and nontrauma patients. Am Surg 54:702-708

Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, Sevransky JE, Sprung CL, Douglas IS, Jaeschke R, Osborn TM, Nunnally ME, Townsend SR, Reinhart K, Kleinpell RM, Angus DC, Deutschman CS, Machado FR, Rubenfeld GD, Webb SA, Beale RJ, Vincent JL, Moreno R (2013) Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock: 2012. Crit Care Med 41:580-637

Elahi MM, Lim MY, Joseph RN, Dhannapuneni RR, Spyt TJ. Elahi MM, Lim MY, Joseph RN, Dhannapuneni RR, Spyt TJ (2004) Early hemofiltration improves survival in post-cardiotomy patients with acute renal failure. Eur J Surg Cardiothorac 26:1027-1031

Elsayed EF, Reilly RF (2010) Rhabdomyolysis: a review, with emphasis on the pediatric population. Pediatr Nephrol 25:7-18

Fricke P, Weiß G, Lippert H (2002) Ischemia/ reperfusion syndrome- myoglobin: its impact and role as a prognostic parameter. A retrospective analysis of clinical data. Intensivmed 39:38-46

Fry DE, Pearlstein L, Fulton RL, Polk HC Jr (1980) Multiple system organ failure. The role of uncontrolled infection. Arch Surg 115:136-140

Gettings LG, Reynolds HN, Scalea T (1999) Outcome in post-traumatic acute renal failure when continuous renal replacement therapy is applied early vs. late. Intensive Care Med 25:805-813

Giannitsis E, Müller-Bardorff M, Katus HA (2001) Der akute Herzinfarkt – Neue Definition und diagnostische Strategien. *Der Internist* 42: 641-648

Goldman RH, Braniff B, Harrison DC, Spivack AP (1968) The use of central venous oxygen saturation measurements in a coronary care unit. *Ann Intern Med* 68:1280-1287

Gore JM, Sloan K (1984) Use of continuous monitoring of mixed venous saturation in the coronary care unit. *Chest* 86: 757-761

Harrison DA, Brady AR, Rowan K (2004) Case mix, outcome and length of stay for admissions to adult, general critical care units in England, Wales and Northern Ireland: the Intensive Care National Audit & Research Centre Case Mix Programme Database. *Crit Care* 8:R99-111

Hess JW, Mac Donald RP, Frederick RJ (1964) Serum creatine phosphokinase (CPK) activity in disorder of heart and skeletal muscle. *Ann Intern Med* 61: 1015-1028

Hetland O, Dickstein K (1996) Cardiac markers in the early hours of acute myocardial infarction: clinical performance of creatine kinase, creatine kinase MB isoenzyme (activity and mass concentration), creatine kinase MM and MB subform ratios, myoglobin and cardiac troponin T. *Scand J Clin Lab Invest* 56:701-713

Hofmann D, Buettner M, Rissner F, Wahl M, Sakka SG (2007) Prognostic value of serum myoglobin in patients after cardiac surgery. *J Anesth* 21: 304-310

Holt SG, Moore KP (2001) Pathogenesis and treatment of renal dysfunction in rhabdomyolysis. *Intensive Care Med* 27:803-811

Hutchison CA, Crowe AV, Stevens PE, Harrison DA, Lipkin GW (2007) Case mix, outcome and activity for patients admitted to intensive care units requiring chronic renal dialysis: a secondary analysis of the ICNARC Case Mix Programme Database. *Crit Care* 11:R50

Iqbal MP, Kazmi KA, Mehboobali N, Rahbar A (2004) Myoglobin- a marker of reperfusion and prognostic indicator in patients with acute myocardial infarction. *Clin Cardiol* 27:144-150

Janssens U, Graf C, Graf J, Radke PW, Königs B, Koch KC, Lepper W, vom Dahl J, Hanrath P (2000) Evaluation of the SOFA score: a single-center experience of a medical intensive care unit in 303 consecutive patients with predominantly cardiovascular disorders. Sequential Organ Failure Assessment. Intensive Care Med 26:1037-1045

Jaschinski U, Lichtwarck-Aschoff M (2009) Acute perioperative disturbances of renal function. Strategies for prevention and therapy. Anaesthesist 58:829-847

Kaiser H, Rumpf KW, Nordbeck H, Schrader J, Spaar U, Scheler F, Kreuzer H (1981) Erhöhtes Serum-Myoglobin bei Niereninsuffizienz. Klin Wochenschr 59:247-248

Kaplan LJ, Kellum JA (2004) Initial pH, base deficit, lactate, anion gap, strong ion difference, and strong ion gap predict outcome from major vascular injury. Crit Care Med 32:1120-1124

Klein M (2005) Der Sequential Organ Failure Assessment Score-Wertigkeit der Einzelparameter zur Erkennung des Patienten-Outcome und Verbesserung der Vorhersagegenauigkeit durch Einbeziehung der Parameter Extravaskuläres Lungenwasser und Indozyaningrün-Plasmaverschwinderate. Dissertation Friedrich-Schiller-Universität Jena

Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE (1985) Prognosis in acute organ-system failure. Ann Surg 202:685-693

Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE (1985) APACHE II: a severity of disease classification system. Crit Care Med 13:818-829

Knaus WA, Zimmerman JE, Wagner DP, Draper EA, Lawrence DE (1981) APACHE-acute physiology and chronic health evaluation: a physiologically based classification system. Crit Care Med 9:591-597

Koz M, Erbas D, Bilgihan A, Aricioğlu A (1992) Effects of acute swimming exercise on muscle and erythrocyte malondialdehyde, serum myoglobin, and plasma ascorbic acid concentration. Can J Physiol Pharmacol 70:1392-1395

Kubota A, Okada A, Fukui Y, Kawahara H, Imura K, Kamata S (1993) Indocyanine green test is a reliable indicator of postoperative liver function in biliary atresia. *J Pediatric Gastroenterol Nutr* 16:61-65

Kuntsevich VI, Feinfeld DA, Audia PF, Young W, Capponi V, Markella M, Winchester JF (2009) In-vitro myoglobin clearance by a novel sorbent system. *Artif Cells Blood Substit Immobil Biotechnol* 37:45-47

Langenberg C, Wan L, Egi M, May CN, Bellomo R (2006) Renal blood flow in experimental septic acute renal failure. *Kidney Int* 69:1996-2002

Lappalainen H, Tiula E, Uotila L, Mänttari M (2002) Elimination kinetics of myoglobin and creatine kinase in rhabdomyolysis: implications for follow-up. *Crit Care Med* 30:2212-2215

Laurence AS (2000) Serum myoglobin and serum creatinekinase following surgery. *Br J Anaesth* 84:763-766

Leuwer M, Trappe HJ, Schürmeyer TH, Zuzan O (2004) *Interdisziplinäre Intensivmedizin*. Zweite Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, S. 475

Liang J und Zhou Z (1998) Application of APACHE II scoring in ICU trauma patients. *Chin J Traumatol* 1:58-60

Line RL, Rust GS (1995) Acute exertional rhybdomyolysis. *Am Fam Physician* 52:502-506

Mair J, Artner-Dworzak E, Lechleitner P, Morass B, Smidt J, Wagner I, Dienstl F, Puschendorf B (1992) Early diagnosis of acute myocardial infarction by a newly developed rapid immunoturbidometric assay for myoglobin. *Br Heart J* 68:462-468

Markgraf R, Deuschinoff G, Pientka L, Scholten T, Lorenz C (2001) Performance of the score systems Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II and III at an interdisciplinary intensive care unit, after customization. *Crit Care* 5:31-36

Marx G, Reinhart K (2006) Venous oximetry. *Curr Opin Crit Care* 12:263-268

Meakins JL (1990) Etiology of multiple organ failure. *J Trauma* 30:165-168

Melli G, Chaudhry V, Cornblath DR (2005) Rhabdomyolysis: an evaluation of 475 hospitalized patients. *Medicine (Baltimore)* 84:377-385

Mikkelsen TS, Toft P (2005) Prognostic value, kinetics and effect of CVVHDF on serum of the myoglobin and creatinine kinase in critically ill patients with rhabdomyolysis. *Acta Anaesthesiol Scand* 49:859-864

Miller CC 3rd, Villa MA, Achouh P, Estrera AL, Azizzadeh A, Coogan SM, Porat EE, Safi HJ (2008) Intraoperative skeletal muscle ischemia contributes to risk of renal dysfunction following thoracoabdominal aortic repair. *Eur J Cardiothorac Surg* 33:691-694

Miller CC 3rd, Villa MA, Sutton J, Lau D, Keyhani K, Estrera AL, Azizzadeh A, Coogan SM, Safi HJ (2009) Serum myoglobin and renal morbidity and mortality following thoracic and thoraco-abdominal aortic repair: does rhabdomyolysis play a role? *Eur J Vasc Endovasc Surg* 37:388-394

Moreno R, Vincent JL, Matos R, Mendonça A, Cantraine F, Thijs L, Takala J, Sprung C, Antonelli M, Bruining H, Willatts S (1999) The use of maximum SOFA score to quantify organ dysfunction/failure in intensive care. Results of a prospective, multicentre study. Working Group on Sepsis related Problems of the ESICM. *Intensive Care Med* 25:686-696

Mrsić V, Neseke Adam V, Grizelj Stojčić E, Rasić Z, Smiljanić A, Turčić I (2008) Acute rhabdomyolysis: a case report and literature review. *Acta Med Croatica* 62:317-322

Naka T, Jones D, Baldwin I, Fealy N, Bates S, Goehl H, Morgera S, Neumayer HH, Bellomo R (2005) Myoglobin clearance by super high-flux hemofiltration in a case of severe rhabdomyolysis: a case report. *Crit Care* 9:R90-95

Neumeister B, Besenthal I, Liebich H, Böhm BO (2003) *Klinikleitfaden Labordiagnostik*. 3. Auflage, Urban & Fischer-Verlag München, Jena 2003, S. 112-114

Nicolau D, Feng YS, Wu AH, Bernstein SP, Nightingale CH (1998) Myoglobin clearance during continuous veno-venous hemofiltration with or without dialysis. *Int J Artif Organs* 21:205-209

Nishizaki T, Matsumata T, Kamakura T, Adachi E, Sugimachi K (1995) Significance of intraoperative measurement of liver consistency prior to hepatic resection. *Hepatogastroenterology* 42:5-8

Oellerich M, Burdelski M, Lautz HU, Binder L, Pichlmayr R (1991) Predictors of one-year pretransplant survival in patients with cirrhosis. *Hepatology* 14:1029-1034

Olivei MC, Sosso E, Suckzs Ventimiglia K, Macchiarulo R, Quatrocchio G, Guglielmotti E (2004) Indices of muscular damage in the perioperative period of peripheral revascularization procedures. *Minerva Anesthesiol* 70:793-799

Pearse R, Dawson D, Fawcett J, Rhodes A, Grounds RM, Bennett ED (2005) Changes in central venous saturation after major surgery, and association with outcome. *Crit Care* 9:R694-699

Penttilä I, Penttilä K, Rantanen T (2000) Laboratory diagnosis of patients with acute chest pain. *Clin Chem Lab Med* 38:187-197

Pittet D, Rangel-Frausto S, Li N, Tarara D, Costigan M, Rempe L, Jebson P, Wenzel RP (1995) Systemic inflammatory response syndrome, sepsis, severe sepsis and septic shock: incidence, morbidities and outcomes in surgical ICU patients. *Intensive Care Med* 21:302-309

Poldermann KH (2004) Acute renal failure and rhabdomyolysis. *Int J Artif Organs* 27:1030-1033

Pruszczyk P, Bochowicz A, Kostrubiec M, Torbicki A, Szulc M, Gurba H, Kuczynska K, Berent H (2003) Myoglobin stratifies short- term risk in acute major pulmonary embolism. *Clin Chim Acta* 338:53-56

Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, Peterson E, Tomlanovich M; Early Goal-Directed Therapy Collaborative Group (2001) Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 345:1368-1377

Romić E, Unić A, Derek L, Pehar M (2009) Biochemical markers in the diagnosis of acute coronary syndrome. *Acta Med Croatica* 63:15-19

Ronco C, Bellomo R, Homel P, Brendolan A, Dan M, Piccinni P, La Greca G (2000) Effects of different doses in continuous veno-venous haemofiltration on outcomes of acute renal failure: a prospective randomised trial. *Lancet* 356:26-30

Ronco C (2005) Extracorporeal therapies in acute rhabdomyolysis and myoglobin clearance. *Crit Care* 9:141-142

Roxin LE, Venge P, Friman G, Hällgren R (1979) Radioimmunoassays of human myoglobin in serum and urine. *Scand J Clin Lab Invest* 39:37-46

Roxin LE, Cullhed I, Groth T, Hällgren T, Venge P (1984) The value of serum myoglobin determinations in the early diagnosis of acute myocardial infarction. *Acta Med Scand* 215:417-425

Scalea TM, Hartnett RW, Duncan AO, Atweh NA, Phillips TF, Sclafani SJ, Fuortes M, Shaftan GW (1990) Central venous oxygen saturation: a useful clinical tool in trauma patients. *J Trauma* 30:1539-1543

Schellong SM, Ockert D, Zimmermann T (1998) Pathophysiology and clinical aspects of ischemia-reperfusion damage to skeletal muscles. *Vasa* 27:207-215

Schoenberg MH, Weiss M, Radermacher P (1998) Outcome of patients with sepsis and septic shock after ICU treatment. *Langenbecks Arch Surg* 383:44-48

Schulte am Esch J, Kochs E, Bause H (2000) *Anästhesie und Intensivmedizin*, 3. Auflage Stuttgart, Thieme Verlag, S. 294-396

Stacpoole PW, Wright EC, Baumgartner TG, Bersin RM, Buchalter S, Curry SH, Duncan C, Harman EM, Henderson GN, Jenkinson S (1994) Natural history and course of acquired lactic acidosis in adults. DCA-Lactic Acidosis Study Group. Am J Med 97:47-54

Stone MJ, Watermann MR, Harimoto D, Murray G, Willson N, Platt MR, Blomqvist G, Willerson JT (1977) Serum myoglobin level as diagnostic test in patients with acute myocardial infarction. Br Heart J 39:375-380

Störk T, Gareis R, Müller R, Hämmerle M, Müller-Bardorff M, Braun R, Fröhlich E, Koenig W, Möckel M (2001) Diagnostik und Risikostratifizierung bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom mittels Myoglobin, Troponin T und CK/ CK- MB. Intensivmed 38:385-393

Svensson L, Axelsson C, Nordlander R, Herlitz J (2004) Prognostic value of biochemical markers; 12- lead ECG and patient characteristics amongst patients calling for an ambulance due to a suspected acute coronary syndrome. J Intern Med 255:469-477

Sylvén C, Jansson E, Book K (1984) Myoglobin content in human skeletal muscle and myocardium: relation to fibre and size and oxidative capacity. Cardiovasc Res 18:443-446

Thadhani R, Pascual M, Bonventre JV (1996) Acute renal failure. N Engl J Med 334:1448-1460

Thomas L (2008) Labor und Diagnose. 7. Auflage. Frankfurt/Main: TH-Books Verlagsgesellschaft mbH, S. 89-97, 142-145, 259-272, 298-301

Uchino S, Kellum JA, Bellomo R, Doig GS, Morimatsu H, Morgera S, Schetz M, Tan I, Bouman C, Macedo E, Gibney N, Tolwani A, Ronco C (2005) Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study. JAMA 294:813-818

Unertl K, Kottler BM (1997) Prognostic scores in intensive care. Anaesthesist 46:471-480

Vincent JL, de Mendonca A, Cantraine F, Moreno R, Takala J, Suter PM, Sprung CL, Colardyn F, Blecher S (1998) Use of the SOFA score to assess the incidence of organ dysfunction/failure in intensive care units: results of a multicenter, prospective study.

Working group on "sepsis-related problems" of the European Society of Intensive Care Medicine. Crit Care Med 26:1793-1800

Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonça A, Bruining H, Reinhart CK, Suter PM, Thijs LG (1996) The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. Intensive Care Med 22:707-710

Wakabayashi Y, Kikuno T, Ohwada T, Kikawada R (1994) Rapid fall in blood myoglobin in massive rhabdomyolysis and acute renal failure. Intensive Care Med 20:109-112

Wang IK, Wang ST, Chang HY, Lin CL, Kuo HL, Chen TC, Lee CH, Chuang FR (2005) Prognostic value of acute physiology and chronic health evaluation II and organ system failure in patients with acute renal failure requiring dialysis. Ren Fail 27:663-669

Winterberg B, Ramme K, Tenschert W, Winterberg G, Rolf N, Wendt M, Teerling K, Lison AE, Zunkley H (1990) Hemofiltration in myoglobinuric acute renal failure. Int J Artif Organs 13:113-116

Wu AH, Laios I, Green S, Gornet TG, Wong SS, Parmley L, Tonnesen AS, Plaisier B, Orlando R (1994) Immunoassays for serum and urine myoglobin: myoglobin clearance assessed as a risk factor for acute renal failure. Clin Chem 40:796-802

Wu AH, Apple FS, Gibler WB, Jesse RL, Warshaw MM, Valdes R Jr (1999) National Academy of Clinical Biochemistry Standards of Laboratory Practice: recommendations for the use of cardiac markers in coronary artery diseases. Clin Chem 45:1104-1121

11. Anhang

Publikation zu dem Thema

Hofmann D, Buettner M, Rissner F, Wahl M, Sakka SG (2007) Prognostic value of serum myoglobin in patients after cardiac surgery. J Anesth 21: 304-310

Ehrenwörtliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass mir die Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Schiller-Universität Jena bekannt ist,

ich die Dissertation selbst angefertigt habe und alle von mir benutzten Hilfsmittel, persönlichen Mitteilungen und Quellen in meiner Arbeit angegeben sind,

mich Herr Prof. Dr. med. Samir G. Sakka bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskripts unterstützt hat,

die Hilfe eines Promotionsberaters nicht in Anspruch genommen wurde und dass Dritte weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen von mir für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen,

ich die Dissertation nicht als Prüfungsarbeit für eine staatliche oder andere wissenschaftliche Prüfung eingereicht habe und

ich die gleiche, eine in wesentlichen Teilen ähnliche oder eine andere Abhandlung nicht bei einer anderen Hochschule als Dissertation eingereicht habe.

Rüsselsheim, den 27.12.2013

Manuela Kloß

Danksagung

Ich danke Herrn Prof. Dr. med. Samir G. Sakka für die Überlassung des Themas und die konstruktive Kritik und stetige Unterstützung bei meinen Bemühungen erste Erfahrungen auf wissenschaftlichem Gebiet zu sammeln. Besonders möchte ich ihm für die freundliche Betreuung über die lange Zeit und weite Entfernung danken. Desweiteren danke ich Herrn Prof. M. Bauer, welcher die Betreuung am Ende übernahm.

Mein ganz persönlicher Dank gebührt meinen Eltern, die mir dieses Studium ermöglicht haben und deren Interesse an meiner Arbeit und ihr Vertrauen in meine Leistung mir stets ein Ansporn waren.

Besonders herzlich danke ich meiner Schwester, meiner Oma und meiner Tante für Ihre Geduld und Unterstützung zu jeder Zeit.

Meinen Freundinnen Frau Dr. med. Ute Mühlenberg und Frau Dr. med. Manoela Rocha Unold möchte ich für ihre konstruktive Kritik und ihre mentale Stärkung und Unterstützung danken.

Mein ganz besonderer Dank gilt meinem Ehemann Markus Kloß, der mit hilfreicher Kritik, Verständnis und mit unermüdlicher Motivation insbesondere in den anstrengenden Phasen, meine Arbeitsenergie mit viel Gelassenheit und Optimismus aufrechterhielt.

Rüsselsheim, den 27.12.2013

Manuela Kloß